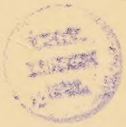
ENDOKRINE REAKTIONEN AUF KINETOSE MIT UND OHNE THERAPIE

Franz Georg Krammling

Diss. München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534917_0011

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. E. Buchborn

und

dem Flugmedizinischen Institut der Luftwaffe
Fürstenfeldbruck

Leiter: Generalarzt Dr. med. E.C. Burchard

ENDOKRINE REAKTIONEN
AUF KINETOSE
MIT UND OHNE THERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Georg Krammling

aus
Straubing

1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. W. von Restorff (Physiologisches Institut der Universität München und Flugmedizinisches Institut der Luftwaffe, Fürstenfeldbruck)
	Prof. Dr. med. K. von Werder (Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München)
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. E. Buchborn (Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München)
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.84

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

Bedanken möchte ich mich bei Herrn OFA PD Dr. med. W. von Restorff für die Überlassung des Themas und die Hilfe, die er mir ständig bei meinen Versuchen und der schriftlichen Abfassung dieser Arbeit zuteil werden ließ.

Gleichzeitig gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. K. von Werder, der mich in die radioimmunologischen Methoden einführte und mich stets bei meiner Arbeit unterstützte.

Außerdem möchte ich mich für die zahlreichen wertvollen Ratschläge beim Aufbau der Radioimmunoassays bei Herrn Dr. med. T. Eversmann, Herrn PD Dr. med. O.A. Müller, Herrn Dr. rer. nat. F. Krassnigg und Herrn Dr. med. G. Stalla bedanken.

Mein besonderer Dank gebührt auch Fräulein L. Bock, Fräulein A. Buchner, Fräulein Th. Kubiczek und Herrn M. Dobmeier, die mir bei einigen Experimenten halfen.

Selbstverständlich möchte ich mich auch bei all den freiwilligen Versuchspersonen des Flugmedizinischen Instituts und des Jagdbombergeschwaders 49 der Luftwaffe in Fürstenfeldbruck bedanken; ohne sie hätte diese Dissertation nicht realisiert werden können.

Inhaltsverzeichnis Seite

1.	Einleitung	1
1.1	Ätiologie der Bewegungskrankheit	2
1.2	Der Vestibularapparat	5
1.3	Auslösung der Bewegungskrankheit durch Coriolisbeschleunigung	6
1.4	Bewertungskriterien für Bewegungskrankheit	8
1.5	Hormone als Streßhormone	9
1.5.1	Prolaktin	9
1.5.2	Wachstumshormon	10
1.5.3	Cortisol	11
1.5.4	Antidiuretisches Hormon	12
1.6	Medikamente bei Kinetose	13
	Fragestellung	16
2.	Methode	
2.1	Prinzip des Drehstuhls	17
2.2	Probanden	20
2.3	Ablauf des Drehstuhlversuchs	20
2.4	Bestimmung der Hormonwerte mittels Radioimmunoassay	25
2.5	Medikamente	27
2.6	Radioimmunologische Bestimmung der Hormone	
2.6.1	Prolaktin - Radioimmunoassay	29
2.6.2	Wachstumshormon - Radioimmunoassay	35

		Seite
2.6.3	Cortisol - Radioimmunoassay	40
2.6.4	Vasopressin - Radioimmunoassay	41
2.6.4.1	Markierung	42
2.6.4.2	Extraktion	49
2.6.4.3	Aufbau des Radioimmunoassay	55
2.6.4.4	Eichkurven	61
2.6.4.5	Nullserum	67
2.7	Statistische Methoden	69
3.	Ergebnisse	
3.1	Bestimmung der Kinetoseempfindlichkeit ohne Medikation	70
3.2	Ergebnisse der Hormon-Analysen in den Experimenten ohne Medikation	72
3.2.1	Prolaktin	74
3.2.2	Wachstumshormon	76
3.2.3	Cortisol	78
3.2.4	Antidiuretisches Hormon	80
3.3	Medikamentenwirkung	83
3.3.1	Medikamentenwirkung auf Kinetosepunkte und Drehzeit	83
3.3.2	Medikamentenwirkung auf die Hormonantworten	88
3.3.2.1	Wirkung der Placebomedikation auf die Hormonantworten	88
3.3.2.2	Wirkung der Antiemetika auf die Hormonantworten im Vergleich zur Placebomedikation	93

		Seite
3.3.3	Beurteilung der Medikamentenwirkung	106
4.	Diskussion	109
4.1	Diskussion der radioimmunologischen Methoden	109
4.2	Vergleich der Drehstuhlmethodik mit der anderer Autoren	113
4.3	Diskussion der Kinetosekriterien	
4.3.1	Beurteilung der Bewegungskrankheit nach subjektiven Kinetoseangaben	117
4.3.2	Beurteilung der Bewegungskrankheit nach Hormonverhalten	118
4.4	Diskussion der Placebowirkung auf die Bewegungskrankheit	123
4.5	Bewertung der Medikamentenwirkung auf die Kinetosesymptomatik und die Hormonspiegel im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren	126
4.6	Ausblick	132
5.	Zusammenfassung	134
6.	Literaturverzeichnis	139

Material und Geräte für Radioimmunoassay

a) Material

Prolaktin-Standard	(Kabi, Stockholm)
Wachstumshormon-Standard	(Kabi, Stockholm)
Cortisol-Standard	(Merck, Darmstadt)
8-Arg. Vasopressin	(Ferring, Kiel)
Minirin® (DDAVP)	(Ferring, Kiel)
8-Lys Vasopressin	(Ferring, Kiel)
Syntocinon® (Oxytocin)	(Sandoz, Nürnberg)
Aceton	(Merck, Darmstadt)
Antikaninchen γ-Globulin	(Wellcome, Freiburg)
Barbitursäure	(Merck, Darmstadt)
5,5 Diäthylbarbitursäure-Natrium-Salz	(Merck, Darmstadt)
EDTA	(Sigma, Taufkirchen)
Ethanol	(Merck, Darmstadt)
H_2O_2	(Merck, Darmstadt)
Humanalbumin	(Sigma, Taufkirchen)
Kaninchen γ-Globulin	(Serva, Heidelberg)
LPO	(Sigma, Taufkirchen)
Natriumacetat	(Merck, Darmstadt)
NaCl	(Merck, Darmstadt
NaJ^{125}	(Amersham-Buchler, Braunschweig)
NaN_3	(Merck, Darmstadt)
PEG 6000	(Merck, Darmstadt)
Petrolbenzin	(Merck, Darmstadt)
Rinder γ-Globulin	(Sigma, Taufkirchen)
Sephadex G 25 fine Gel	(Pharmacia, Freiburg)
Serumalbumin vom Rind	(Sigma, Taufkirchen)

b) Geräte

Fraktionssammler	(LKB, Gräfelfing)
Säulen 0,9 x 20 cm	(LKB, Gräfelfing)
Vortexevaporator	(Buchler, Schweiz)
Lyophilisator (Unitrap 2)	(Virtis, USA)
Seitzfilter	(Seitz, Berlin)
Kühlzentrifuge - Hettich Roto Silenta/K	(Hettich, Tübingen)
Hamilton-Diluter	(Hamilton, Schweiz)
16-fach γ-Counter NE 1600	(Nuclear Enterprises, München)

1. Einleitung

Mit Bewegungskrankheit (Synonyma: Kinetose, See-, Luft-, Eisenbahn-, Autofahr-, Weltraumkrankheit) bezeichnet man einen Symptomenkomplex, der dann auftritt, wenn der Mensch sich ändernden Beschleunigungen ausgesetzt ist (66). Sie sollte eigentlich Beschleunigungskrankheit heißen. Aber der Begriff "Bewegungskrankheit" hat sich seit 1881 so eingebürgert, daß er hier beibehalten wird. Nach Graybiel (25) unterscheidet man bei den Symptomen der Bewegungskrankheit zwei Gruppen:

> Zu den Symptomen der 1. Gruppe gehören alle Reflexphänomene, die durch das Vestibularsystem sowie durch solche Systeme hervorgerufen werden, die unter normalen Erregungen des Vestibularapparates ebenfalls reagieren. Zu ihren Manifestationen zählen Drehgefühl, oculogyrale Illusionen, Nystagmus, Schwindelgefühl, neuromuskuläre Inkoordinationen, die bis zur Ataxie reichen können.
>
> Zur 2. Gruppe zählen Symptome zusätzlicher Systeme, die normalerweise keine Informationen des Vestibularorgans empfangen, die aber unter bestimmten außergewöhnlichen Bedingungen stimuliert werden und dann zu den typischen Manifestationen der Bewegungskrankheit wie Blässe, Speichelfluß, kalter Schweiß, Kopfschmerz, Übelkeit, Würgereiz und schließlich Erbrechen führen. Man kann sich diese Reaktionen als eine Erregung von Zellregionen erklären, die unter normalen Umständen durch die vestibulären Reize gar nicht erregbar sind. Daher erklärt sich die lange Latenzzeit zwischen dem Reiz und dieser Antwort und die oft lange Perseveration der Symptome nach Beendigung des Reizes.

Vor allem beim Fliegen treten wechselnde Beschleunigungen auf, die leicht zu einer Kinetose führen können (32, 80). Daß darunter dann Leistungsbereitschaft und Aufmerksamkeit leiden, ist ohne weiteres einsichtig (35). Um das zu verhindern bieten sich 2 Möglichkeiten an:

a) Es werden nur solche Piloten eingesetzt, die gegen Kinetose eine große vestibuläre Reserve besitzen (29)

   oder

b) es können effektive Methoden der Adaptation bzw. Habituation oder Prämedikation gefunden werden, die sich mittels subjektiver und objektiver Kriterien nachweisen lassen.

1.1 Ätiologie der Bewegungskrankheit

Die genaue Ätiologie der Kinetose konnte bisher noch nicht geklärt werden. Aus der Beobachtung der Phänomene und der Situationen, in denen Kinetose auftritt, sind verschiedene empirische Hypothesen oder Theorien abgeleitet worden. Von den meisten Autoren wird die K o n f l i k t t h e o r i e von Reason (Abb.1) zur Erklärung der Phänomene herangezogen (48, 51). Für die Lageempfindung im Raum besitzt der Mensch 3 Systeme, das optische, das vestibuläre und das kinästhetische. Wenn die Information der drei Systeme nicht zusammenpaßt oder mit vorhandenen Mustern nicht übereinstimmt, wie es bei Auslösesituationen einer Kinetose der Fall ist, kommt es zu einem Konflikt der übergeordneten Empfangszentren des Gehirns. Daraus resultieren die typischen Symptome der Bewegungskrankheit. Bei der Coriolisbeschleunigung (s. u.) treten einander widersprechende Informationen des vestibulären, des optischen und des propriozeptiven Systems auf (51,98). Beim optokinetischen Reiz (s. S.5) steuert nur das visuelle System Informationen über die vermeintliche Bewegung bei (17), während das Vestibularorgan und die kinästhetischen Sinnesorgane Informationen über den stationären Zustand melden. Ein anderer Konflikttyp entsteht zum Beispiel beim Lesen während des Autofahrens: hier empfindet das optische System im Gegensatz zu den beiden übrigen Systemen die Bewegung nicht. Auffallend ist, daß die Betroffenen oft dann nicht bewegungskrank werden, wenn sie selbst das Fahrzeug steuern (78).

Eine andere Erklärung für das Zustandekommen der Bewegungskrankheit stellt die O v e r s t i m u l a t i o n - T h e o r i e dar. Eine übermäßige Reizung des Vestibularapparats führt zur Auslösung der Bewegungskrankheit. Beispiele dafür bieten die Experimente im Slow Rotation Room von Graybiel (25) oder die Schau-

kelexperimente von Gundry (31).

Eine viel allgemeinere Deutung ergibt sich, falls man nach der Theorie von H. Selye die Bewegungskrankheit als einen Teil des S y n d r o m s d e r a l l g e m e i n e n A d a p t a t i o n (Abb.2) versteht (9, 51). Die gleiche Symptomatik wie bei der Bewegungskrankheit läßt sich auch durch andere Streßsituationen hervorrufen, wie körperliche Erschöpfungszustände, Unterkühlung, Strahlenschäden, starke Aufregung...
Verschiedene Stressoren wirken auf ein Zielorgan ein, im Falle der Bewegungskrankheit auf den Vestibularapparat. Die von außen wirkenden konditionierenden Faktoren stellen damit alle Auslöser der Bewegungskrankheit dar.

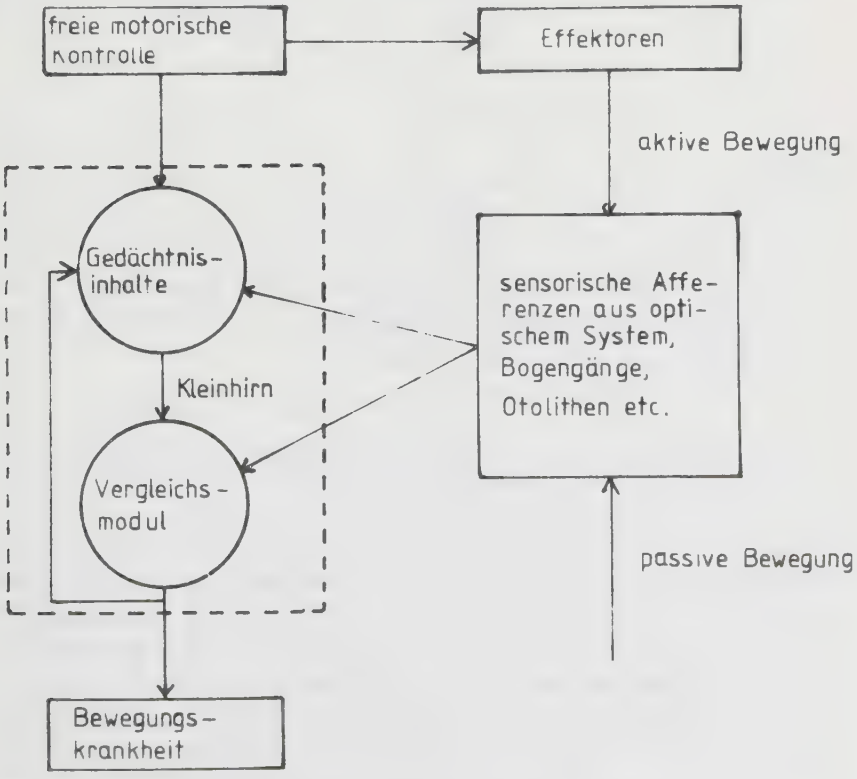


Abb.1: Schema der Konflikttheorie (nach J.T. Reason (51))

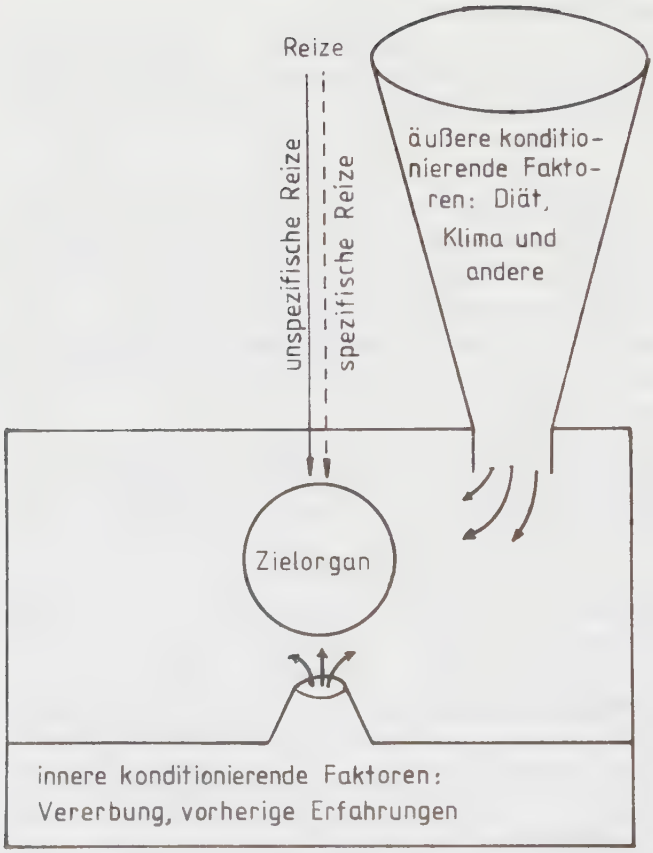


Abb.2: Mechanismus der Streßreaktion (nach H. Selye (51))

Andere Autoren wie Treisman (48), Gray (24) und Money (67) entwickelten bei der Suche nach der Ursache der Bewegungskrankheit die sog. E v o l u t i o n s h y p o t h e s e . Ausgehend von der Ähnlichkeit der Symptomatik von Patienten mit psychomotorischen Problemen mit der von Menschen, deren Vestibularsystem atypisch provoziert wurde, postulierte er, daß der Körper auf jede Art von Zufuhr von Noxen und Giften mit Erbrechen und Aussto-

ßen reagiere. Die vestibulären Reize führten dabei zu der gleichen Antwort wie eine tatsächliche Einnahme von Schadstoffen (24, 67).

Nicht nur durch Bewegungen allein kann die Kinetose ausgelöst werden, auch optokinetische Reize können sie erzeugen (5, 17). Eine um einen Probanden sich drehende schwarz-weiß gestreifte Trommel wird von diesem als Eigenbewegung mißgedeutet und bei zusätzlicher Bewegung des Oberkörpers des Probanden können die selben Kinetosepnänomene beobachtet werden. Während aber bei vestibulär ausgelöster Kinetose Schwitzen, Speichelfluß, Übelkeit und Erbrechen in dieser Reihenfolge auftreten, und dann nach Beendigung der auslösenden Bewegung sofort wieder aufhören, hält die Symptomatik bei der optokinetischen Bewegungskrankheit länger an, und die Symptome treten ganz ungeordnet auf (17).

1.2 Vestibularapparat

Ein funktionierender Vestibularapparat stellt für die Auslösung der Bewegungskrankheit eine Voraussetzung (31) dar, da Patienten, deren Innenohr geschädigt oder gar nicht angelegt ist, gegen Kinetose immun sind (52, 66). Der Vestibularapparat gehört zum Innenohr und setzt sich aus 2 Komponenten zusammen: den maculae utriculi und sacculi und den Bogengängen (23, 44, 51).

Die maculae utriculi und sacculi
Sie besitzen ein Sinnesepithel mit Cilien, die in eine darüberliegende Gallertschicht hineinragen. In ihr befinden sich kleine Calcitkristalle, die man als Otolithen bezeichnet. Auf die gallertige Schicht wirkt bei Linearbeschleunigungen gemäß dem 2. Newton'schen Axiom ($F = m\,a$) eine größere Kraft als auf das Sinnesepithel. Die auf die Cilien wirkenden Scherkräfte führen zu einer Vermehrung bzw. Verminderung der Entladungsrate in den afferenten Nervenfasern.

Die Bogengänge

Die 3 Bogengänge sind im Winkel von etwa 90° einander zugeordnet, wie die Ecke eines Würfels, wobei sie aber 30° zur Horizontalebene des Kopfes geneigt sind. In ihnen steht Endolymphe. Bei Drehbewegungen des Kopfes bleibt die Endolymphe aus Trägheitsgründen zunächst hinter der Bewegung der Bogengänge entgegen der Drehbewegung zurück. Es kommt dadurch zu einer Abscherung der Cupula, einem fahnenförmigen Gebilde aus Mucopolysacchariden, das in die Endolymphe hineinragt. Diese Abscherung stellt den adäquaten Reiz für die Rezeptorzellen der Cupula dar.

Verbindungen des Vestibularapparates mit dem Gehirn

Vom Innenohr gelangen die Erregungen über den nervus vestibularis zu den Vestibulariskernen. Von dort aus bestehen Verbindungen zum tractus vestibulospinalis und damit auch zu den Motoneuronen des Halsmarkes, zu den Augenmuskelkernen, zum Kleinhirn, zur formatio reticularis und auch zu Thalamus, Cortex und Hypothalamus. Von der formatio reticularis werden wegen der unmittelbaren Nachbarschaft der Vestibulariskerne auch die area postrema, das Brechzentrum, miterregt (9, 25, 52). Auch über die Propriozeptoren in den Gelenken und der Haut werden Bewegungen wahrgenommen. Ihre Information wird mit der des Vestibularapparats und des optischen Systems ans Gehirn weitergeleitet. Inwieweit dieses System Einfluß auf die Bewegungskrankheit hat, konnte bisher noch nicht geklärt werden (52, 97).

1.3 Auslösung der Bewegungskrankheit durch Coriolisbeschleunigung (16)

Wird während des Fliegens der menschliche Körper in einer der 3 Achsen zentrifugal beschleunigt (Abb.3) und werden zusätzlich Bewegungen des Kopfes ausgeführt, so wirkt eine Beschleunigung und eine Kraft, die senkrecht zur Drehachse und Bahn des Körpers stehen. Diese Beschleunigung und diese Kraft stellen eine Scheinbeschleunigung und Scheinkraft dar und werden nach ihrem Erstbeschreiber Corioliskraft und Coriolisbeschleunigung genannt (59).

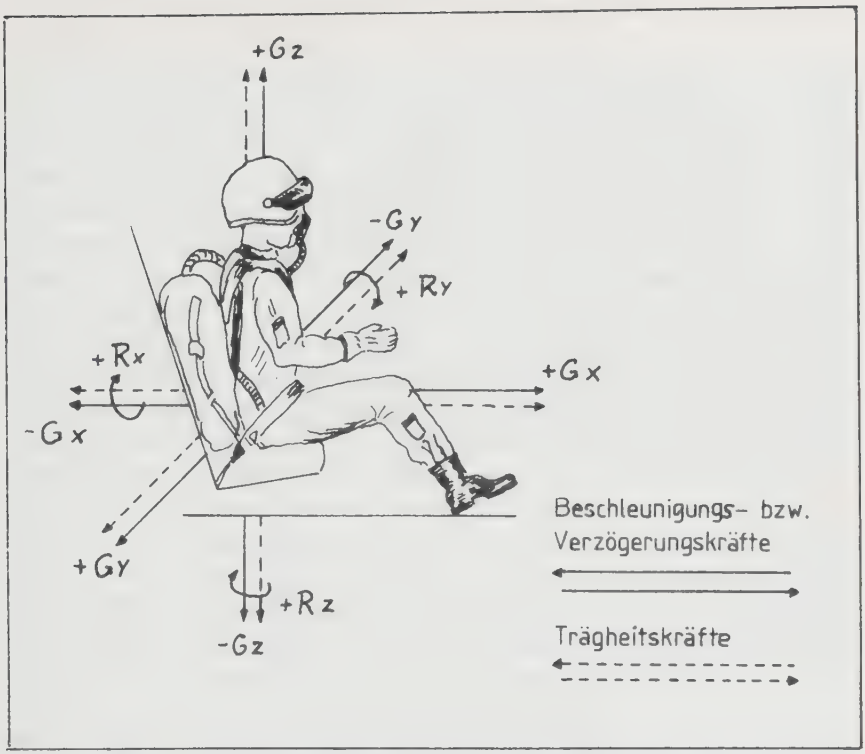


Abb.3: Definition der Beschleunigungskräfte in den 3 Achsen des Körpers (nach A. Leger (52))

Schubert stellte 1935 (80) fest, daß durch diesen Corioliseffekt Übelkeit, Desorientiertheit und Erbrechen, also die typischen Kinetosezeichen, bei Flugpersonal ausgelöst wurden. Zur Standardisierung des Ausmaßes der Corioliskraft und -beschleunigung wurde eine Anlage entwickelt, welche Corioliskraft und -beschleunigung erzeugt und bei Probanden Kinetose provoziert (25, 53, 61): Ein Proband sitzt auf einem um seine Achse bewegten Stuhl und führt dabei Eigenbewegungen aus. Bei diesen wechselnden Bewegungen wird das Vestibularsystem erregt, das visuelle System wird durch Verbinden der Augen ausgeschaltet, da durch Fixieren eine Orientierung erfolgen könnte (47, 62).
Wird der Proband auf einem Drehstuhl mit konstanter Winkelgeschwindigkeit um seine vertikale Achse gedreht, so bewegt sich

nach ca. 20 Sekunden die Endolymphe im horizontalen Bogengang mit der gleichen Drehgeschwindigkeit wie der Bogengang selbst. Die Endolymphe im vertikalen Bogengang ist dabei in Ruhe. Neigt der Proband seinen Oberkörper während der Drehung nach vorn oder nach hinten, so wird die Endolymphe der horizontalen Bogengänge bis auf eine Drehgeschwindigkeit von 0 verzögert, die der vertikalen beschleunigt. (Das selbe Ergebnis wird bei einer Rollbewegung eines aufrechtsitzenden Probanden erreicht). Bei der Bewegung in die Ausgangslage ist der Vorgang genau umgekehrt: eine kurzzeitige Beschleunigung der horizontalen Bogengänge und eine Verzögerung der vertikalen. Das zentrale Nervensystem deutet diese Afferenzen in Rollbewegungen nach rechts oder links (83, 97).

1.4 Bewertungskriterien für Bewegungskrankheit

Um eine Maßzahl für die Beurteilung einer Kinetose zu erhalten, erstellten Miller und Graybiel (61) eine Liste, in der die einzelnen Symptome der Bewegungskrankheit gemäß ihrer Schwere mit Punkten bewertet wurden. Die Beurteilung erfolgte dabei zum größten Teil nach subjektiven Kriterien und war abhängig von der Empfindlichkeit des Einzelnen. Überprüfbar waren nur Hautblässe, Schweißausbruch und Erbrechen. Negativ wirkte sich diese Kinetosetabelle dort aus, wo sie als Auswahlkriterium für die Einstellung zukünftiger Flugzeugführer oder Astronauten (53) herangezogen wurde, da die Kandidaten zu dissimulieren versuchten.
Es war daher notwendig, ein System zu finden, das erlaubte, die Anfälligkeit des Einzelnen für die Bewegungskrankheit nach objektiven Kriterien zu bewerten. Eversmann (20), Kohl (45) und Sauerland (79) hatten bei ihren Drehstuhlversuchen herausgefunden, daß gewisse Hormone während der Kinetoseprovokation anstiegen. Die hier vorliegende Arbeit soll klären, ob aufgrund der unterschiedlichen Hormonanstiege differenzierte Aussagen über die Kinetoseempfindlichkeit gemacht werden können und ob sich mit Hilfe der Hormonmessungen der Wirkungsgrad von Medikamenten gegen die Bewegungskrankheit nachweisen läßt.

1.5 Hormone als Streßhormone

Unter Streß versteht man die Reaktion und Auseinandersetzung des Organismus mit den an ihn gestellten Anforderungen der Umwelt (11). Diese Reize werden nach Selye Stressoren genannt. Zu ihnen zählen physische, psychische und emotionale Belastungen (11, 98). Im Streßzustand werden die autonom geschützten Leistungsreserven mobilisiert. Es kommt zu einer Ausschüttung der Katecholamine aus dem Nebennierenmark, des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) aus der Adenohypophyse und damit der Corticosteroide aus der Nebennierenrinde. Bei einer Reihe von Streßsituationen wurden auch Anstiege anderer Hormone der Hypophyse festgestellt. Da die Hormone nicht alle synchron ausgeschüttet werden, versucht man, durch die unterschiedlichen Ausschüttungsmuster Einblick in die neurophysiologischen Vorgänge zu gewinnen (20). Das Verhalten von Prolaktin, Wachstumshormon, Cortisol und antidiuretischem Hormon auf Kinetosereiz bei unterschiedlicher Empfindlichkeit der Probanden und auch bei Prämedikation von Antiemetika wird in dieser Arbeit untersucht.

1.5.1 Prolaktin (PRL)

Physiologie

Prolaktin konnte erst 1970 beim Menschen nachgewiesen werden (74). Es wird von den eosinophilen und chromophoben Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet (74). Bei der Frau stimuliert es die Milchsekretion nach der Geburt (106). Weitere physiologische Bedeutungen konnten bisher nicht festgestellt werden. Auch beim Mann ist es nachweisbar, ohne daß eine Wirkung bekannt ist (74). Durch eine Reihe von Medikamenten, vor allem Neuroleptika und Antihypertonika (z.B. Metoclopramid, Reserpin, α-Methyl-Dopa, Chlorpromazin, Haloperidol) können die Prolaktinspiegel auch gesteigert werden (74, 106).

Prolaktin als Streßhormon

Bei verschiedenen Belastungen, die nach Selye (11) alle als Streß-

situationen bezeichnet werden, wurde ein signifikanter Anstieg von Prolaktin festgestellt. Operationen und verschiedene eingreifende Untersuchungsmethoden (Proktoskopie, Gastroskopie) führten zu einem Anstieg von Prolaktin (70). Noel und Mitarbeiter stellten weiterhin beim Fallschirmspringen erhöhte Werte fest (69), während beim Kunstflug keine Mehrausschüttung erkennbar war (73). Eversmann und Mitarbeiter fanden 1977 auch bei künstlicher Hervorrufung einer Kinetose eine Steigerung der Prolaktinspiegel (20). Dabei konnte bisher noch nicht geklärt werden, ob dieser Anstieg eine wirkliche Bedeutung für den Menschen besitzt oder ob es sich nur um atavistische Reaktionen handelt.

1.5.2 Wachstumshormon (Human Growth Hormone, HGH)

Physiologie

Das Wachstumshormon wird in den azidophilen Zellen der Adenohypophyse produziert (9). Außer seiner Bedeutung für das Wachstum des Menschen hat es auch eine katabole Wirkung. Es hat hinsichtlich des Glukosehaushaltes eine insulinantagonistische Wirkung, beim Einbau von Aminosäuren in Proteine dagegen eine insulinagonistische (102). Phylogenetisch ist es mit dem Prolaktin verwandt. Das zeigt sich in einer Übereinstimmung eines Teils der Aminosäurenkette (74). Im Gegensatz zu den anderen Hypophysenhormonen ist es artspezifisch: Substitutionen können nur mit menschlichen Hypophysenextrakten erfolgen. Pathologische Erhöhungen bei Hypophysenadenomen führen vor der Pubertät zum Gigantismus, nachher zur Akromegalie.

Wachstumshormon als Streßhormon

Yalow berichtete als erster von einem Anstieg des HGH bei beabsichtigter Hervorrufung einer Hypoglykämie durch Insulininfusion (114). Noel stellte bei größeren Operationen ebenfalls eine deutliche Steigerung der Hormonspiegel fest, während bei Gastroskopie und Proktoskopie im Gegensatz zu Prolaktin die Hormonsekretion gleich blieb (70).

Beim Fallschirmspringen und beim Kunstflug stieg das Wachstumshormon erheblich an (69, 73). Opstad (71) fand im Rahmen eines Trainingsprogramms von jungen Soldaten, das als Hauptstressoren Schlafentzug, Nahrungseinschränkung und große körperliche Anstrengungen beinhaltete, ebenfalls einen deutlichen Hormonanstieg. Bei Kinetoseversuchen konnten Eversmann (20) und Kohl (45) gleichfalls eine signifikante Mehrausschüttung nachweisen.

1.5.3 Cortisol

Physiologie

Cortisol wird in der zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet. Von der Hypophyse und dem Hypothalamus wird seine Ausschüttung mittels eines biologischen Regelkreises durch ACTH (= Adrenocorticotropes Hormon) und CRF (= Corticotropin Releasing Factor) gesteuert (18, 81). Zusammen mit den Katecholaminen reguliert es als Insulinantagonist den Glukosestoffwechsel. Ferner ist es auch für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks mitverantwortlich. Es besitzt eine ausgeprägte circadiane Rhythmik (18, 88). Pathologische Erhöhungen führen zur Cushing-Symptomatik mit Vollmondgesicht, Büffelnacken, Striae distensae, Osteoporose, Immunschwäche, Stammfettsucht und Hypertonus.

Cortisol als Streßhormon

Neben den Katecholaminen gehört es zu den "klassischen" Streßhormonen (11) und spielt durch seine pressorische Komponente und Stoffwechselwirkung eine sehr wichtige Rolle. So hat man Erhöhungen bei Operationen, beim Fallschirmspringen, bei Lärmeinwirkung und auch bei Bewegungskrankheit (18, 20, 21, 45, 73) gefunden. Colehour (14) fand nach Kinetosebelastung erhöhte 17-Hydroxycortisolspiegel, ein Abbauprodukt von Cortisol, im Urin, Dahl (15), Kohl (45) und Eversmann (20) fanden während der Kinetoseprovokation erhöhte 17-Hydroxycortisolspiegel bzw. Cortisolspiegel im Blut.

1.5.4 Antidiuretisches Hormon (ADH) = Antidiuretin = Vasopressin

Physiologie

Das antidiuretische Hormon kontrolliert über eine Regulation der Wasserausscheidung in der Niere die Osmolarität des Plasmas. Gebildet wird es in den Nuclei supraoptici et paraventriculares des Hypothalamus, von wo es mit Hilfe von Trägerprotein, dem Neurophysin II (1) zum Hypophysenhinterlappen transportiert und dort gespeichert wird. Durch die Osmorezeptoren in den supraoptischen Kernen des Hypothalamus, die durch die Serumosmolaritätsänderungen aktiviert oder inhibiert werden, wird bei Erhöhung der Osmolarität Vasopressin ausgeschüttet (22, 33, 60). Aber auch das extrazelluläre Volumen und das Blutvolumen können durch Erregung von Barorezeptoren im linken Vorhof, in den Lungenvenen und im Carotissinus antidiuretisches Hormon freisetzen (23, 68, 107).
Das Vasopressin besteht aus 8 Aminosäuren, die zu einem Ring geschlossen sind. Es besitzt eine große Ähnlichkeit mit dem anderen Hormon des Hypophysenhinterlappens, dem Oxytocin, das die Milchejektion bei der schwangeren Frau fördert und die Uteruskontraktion kontrolliert. Die antidiuretische Wirkung des Oxytocin beträgt $\frac{1}{100}$ der des Antidiuretin, die Wirkung des Vasopressin auf Milchejektion und Uteruskontraktion ca. $\frac{1}{10}$ der des Oxytocin (81).

Antidiuretisches Hormon als Streßhormon

Über das antidiuretische Hormon als Streßhormon gibt es noch sehr wenige Untersuchungen. Das Vasopressin steigt bei starker emotionaler Erregung wie auch bei Schmerzen und nach Operationen an (91, 101). Bei Beschleunigungen von einem Vielfachen der Erdbeschleunigung in der x- und in der z-Achse war ohne Verwendung eines Druckanzugs ein Anstieg von 2,97 µU/min gemessen worden (76). Während eine Reihe von Autoren laut Keil (41) bei Versuchstieren, die Äther, Lärm und Schmerz ausgesetzt worden waren, ebenfalls eine Mehrausschüttung von Vasopressin beobachteten, fand dieser bei seinen Ätherexperimenten und Beschleunigungsversuchen eine Abnahme der Hormonspiegel bei Ratten. Dagegen ist der Anstieg des Vasopressin durch Zigaretten-Rauchen von vielen Auto-

ren bestätigt worden (38, 41, 58), wobei bei Gewohnheitsrauchern eine wesentlich geringere Ausschüttung des ADH beobachtet wurde. Bei Kinetoseuntersuchungen fanden Uhlich und Eversmann einen bis zu 20-fachen Anstieg des Vasopressin (20, 96).

Der Radioimmunoassay von Vasopressin, wie er von Uhlich (95) beschrieben wurde, verlangt einen großen technischen Aufwand. Für eine Einzelbestimmung wurden 7,5 ml Blut benötigt, was für unsere Belange eine zu große Menge darstellte; außerdem war der 1. Antikörper nicht mehr brauchbar. Andere Autoren wie Fyhrquist (22), Hammer (33), Hayward (34) und Skowsky (85) verwenden nur 200 - 400 µl Serum pro Ansatz. Es sollte daher ein Radioimmunoassay für Vasopressin aufgebaut werden, der ebenfalls mit dieser geringen Blutmenge pro Einzelbestimmung auskommt.

1.6 Medikamente bei Kinetose

Aus den Arbeiten von Wood (109) und anderen (8, 13) folgerte man, daß das vestibuläre System mit einem Zentrum verbunden ist, das aus einem cholinergen und einem adrenergen Teil besteht. Für die Annahme dieser Hypothese sprach die günstige Wirkung von Parasympathicolytika und Sympaticomimetika bei Kinetose (8, 72, 108). Man nimmt nun an, daß das cholinerge System die Bewegungskrankheit fördert und das adrenerge hemmt (109, 110). Parasympathicomimetika verstärken die Kinetose, eine Mehrausschüttung von Katecholamin verhindert sie (109, 110). Für diese Hypothese spricht, daß Piloten im Einsatz nicht so bewegungskrank wie im Training werden (66) und Autofahrer als Beifahrer eher kinetosekrank werden, als wenn sie selbst am Steuer sitzen.

Antihistaminika und Promethazine, die eine zentral blockierende Wirkung auf das cholinerge System haben, gehören zu den als am effektivsten gegen Bewegungskrankheit beschriebenen Medikamenten (50). Weniger günstig haben sich dagegen Medikamente erwiesen, deren Hauptangriffspunkt nur in der Chemotriggerzone der area postrema, dem Brechzentrum, liegt, vor allem bei den Versuchen, bei denen das Erbrechen nicht den Endpunkt des Experiments darstellt (108).

Aus der Gruppe der Antihistaminika untersuchten wir Cinnarizin, Dimenhydrinat und Meclizin. Benommenheit gehört zu den häufigsten Nebenwirkungen. Meclizin soll langsamer als die übrigen wirken, dafür aber der Effekt 1 - 2 Tage anhalten (4).
Durch das Sympathicomimetikum Ephedrin wird nach Wood und Graybiel (109) die Nebenwirkungsrate der Antihistaminika und Parasympathicolytika verringert. Einige Autoren berichten ferner von synergistischer Wirkung (111). Im Gegensatz zu den anderen Phenothiazinen soll Promethazin ein sehr effektives Mittel gegen Kinetose sein (112). Es besitzt von allen Antihistaminika die größte parasympathicolytische Eigenschaft und scheint von daher recht geeignet (72). Im allgemeinen wird es zusammen mit Ephedrin angewandt, um die müde machende Eigenschaft der Antihistaminika zu bekämpfen (49).

Ein typischer Vertreter aus der Gruppe der Parasympathicolytika ist das Scopolamin. In einer Dosis von 0,6 mg hat es gute Wirksamkeit, wenn auch amerikanische und englische Quellen zu etwas unterschiedlichen Ergebnissen kommen (4, 13,110, 111, 112). Scopolamin erwies sich in den meisten Versuchen als das wirksamste Mittel gegen die Bewegungskrankheit, es wirkt auch sehr schnell; wegen seiner Nebenwirkungen verbietet sich aber eine Applikation auf Dauer. Zu diesen Nebenwirkungen zählen Sehstörungen, Mydriasis, Mundtrockenheit, Schwindel und Benommenheit (43, 108). Diese Nebenwirkungen stellen vor allem den Dosis-limitierenden Faktor dar, wobei auch eine Kumulation zu vermeiden ist (108). Bei Verdoppelung der Dosis in den Versuchen von Wood et al. (110) ergaben sich Verbesserungen, aber die Nebenwirkungen wurden noch verstärkt. Es kam zu einer sehr schnellen Kumulation. Der Effekt der Antihistaminika setzte ebenfalls nach 1 - 2 Stunden ein, hielt aber für 12 - 24 Stunden vor und die Applikation konnte einige Male wiederholt werden, ohne daß es zu einer Kumulation kam (29).

Um die Nebenwirkungen des oral zugeführten Scopolamin zu vermeiden (12, 26, 28, 29, 82) wurde eine Applikationsform entwickelt, bei der das Scopolamin transdermal ins Blut diffundiert. Die basische Form bei einem pH 9,6 diffundierte am besten durch die Haut (26, 28, 82). Das transdermal therapeutische System Scopo-

lamin (Abb.4) besteht aus einem Pflaster mit mehreren Schichten, die ein "in steady state" Reservoir einschließen, welches Scopolamin in einem Gel enthält. Das Gel wird oberhalb von einer undurchlässigen Schutzschicht bedeckt, unterhalb kontrolliert eine mikroporöse Membran den steten Fluß des Scopolamin in die Blutkapillaren. Auf der dermalen Seite dieser Membran befindet sich ein Klebegel, das ebenfalls Scopolamin enthält. Diese Dosis dient dazu, mittels einer raschen, recht großen Menge Scopolamin Orte in der Haut abzusättigen, die die gleichmäßige Diffusion verhindern könnten. Da die Hautdicke hinter dem Ohr bei allen Menschen etwa gleich ist, diffundiert es bei allen Probanden etwa gleich schnell. Nachteilig ist, daß es einige Stunden vor der Exposition appliziert werden muß.

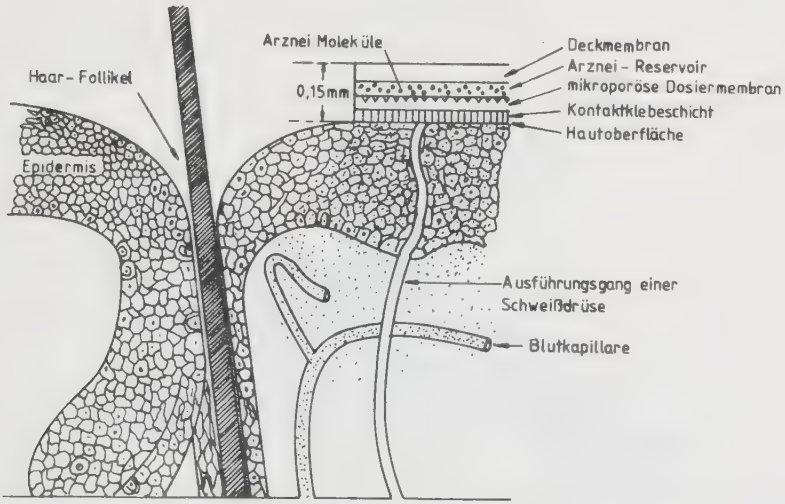


Abb.4: Schematische Darstellung der Applikation des transdermal therapeutischen Systems Scopolamin auf die intakte Haut

F r a g e s t e l l u n g

Diese Arbeit soll klären, ob anhand der Hormonwerte und der subjektiven Kinetosesymptome eine Differenzierung der Kinetoseempfindlichkeit gemacht werden kann und inwieweit das Hormonverhalten mit den subjektiven Angaben der Kinetosesymptome und der ausgehaltenen Drehzeit korrelieren. Weiterhin soll die Wirksamkeit einiger gängiger Medikamente gegen Kinetose anhand der Hormonwerte und der Kinetosesymptomatik objektiviert werden. Hierfür war aber zunächst eine tiefgreifende Modifikation der Hormonanalytik und der Aufbau eines Radioimmunoassay für antidiuretisches Hormon notwendig.

2. Methode

2.1 Prinzip des Drehstuhls

Ein elektrisch betriebener Drehstuhl wurde mit 12 Umdrehungen pro Minute (72°/sec) (ω_1 in Abb.5) bewegt. Der Proband saß mit verbundenen Augen auf diesem Stuhl und wurde mit Kommandos von einem Tonband aufgefordert, Bewegungen mit seinem Oberkörper nach vorn (+30°) und nach hinten (-60°) auszuführen (ω_2 in Abb.5). Eine Stütze befand sich jeweils bei den Endpunkten der Bewegungen vorn und hinten. Für diese 90°-Bewegungen waren entweder 3 oder 6 Sekunden Dauer vorgeschrieben.

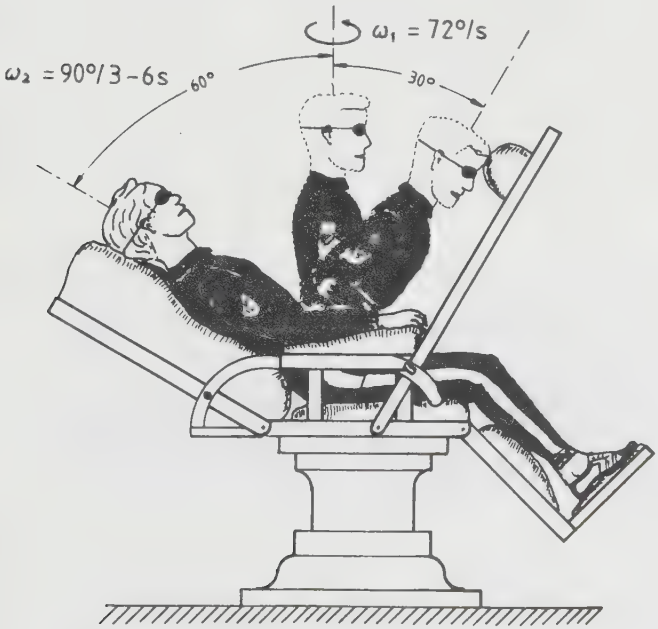


Abb.5: Versuchsanordnung auf dem Drehstuhl

Zwischen den einzelnen Bewegungen von hinten nach vorn oder zurück in die subjektive Senkrechte waren verschiedentlich Stoppbefehle eingebaut (Abb.6). Die Probanden wurden 30 Minuten lang gedreht oder bis sie um einen vorzeitigen Abbruch der Drehbelastung baten. Den Bewegungsrhythmus dieser Oberkörperbewegungen zeigt Abbildung 6.

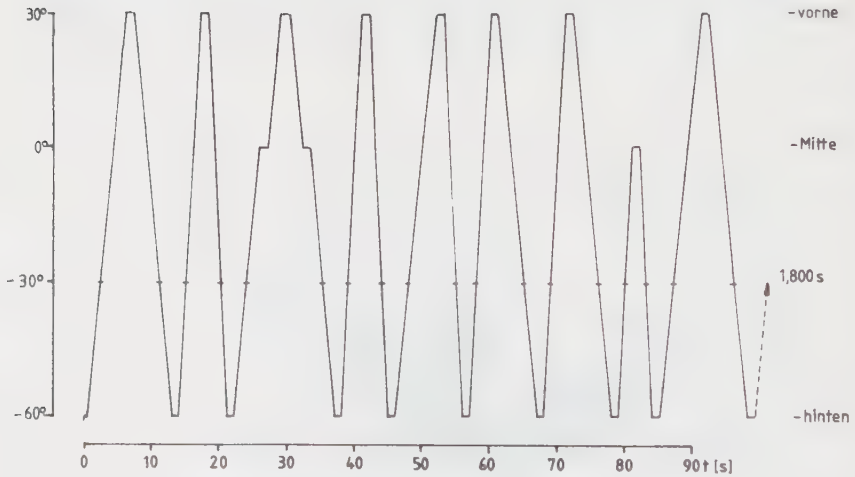


Abb.6: Versuchsanordnung auf dem Drehstuhl:
Die Bewegungen mit dem Oberkörper (ω_2) von hinten nach vorn und zurück erfolgten nach Kommandos von einem Tonband, denen der hier gezeigte Bewegungszyklus zugrundelag.

Die benutzte Winkelgeschwindigkeit ω_2 der Oberkörperbewegungen ist der Geschwindigkeit der Winkeländerung des Beschleunigungs-Vektors nachempfunden wie sie bei Flügen dicht oberhalb der Erdoberfläche auftreten. Die Änderung des Abstandes vom Scheitel des Drehwinkels wird durch Abbildung 7 verdeutlicht.

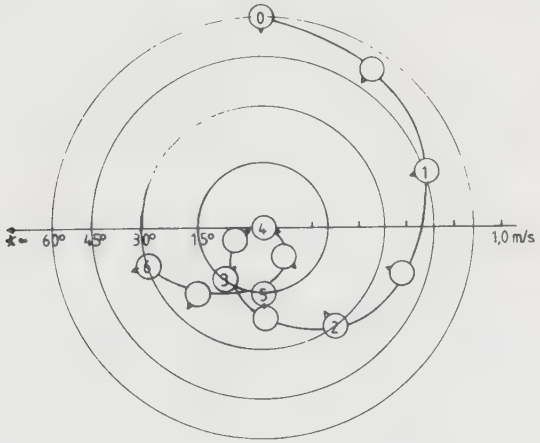


Abb.7: Versuchsanordnung auf dem Drehstuhl, schematische Draufsicht

Der Kopf der Versuchsperson bewegt sich auf einer archimedischen Spirale. Dargestellt ist eine Oberkörperbewegung von hinten (60°) nach vorn (30°) in 6 Sekunden (Zahlen in den kleinen Kreisen). Durch den variablen Radius kommt es zu Änderungen der Bahngeschwindigkeit (rechter Teil der Ordinate) und damit der G-Belastung für das Otolithensystem (Bereich: 0,997 bis 1,003 G). Der linke Teil der Ordinate gibt den Winkel des Oberkörpers zur Senkrechten über dem Drehmittelpunkt an.

2.2 Probanden

39 freiwillige, über das Experiment aufgeklärte, gesunde Probanden fanden sich bereit, an den Drehstuhlversuchen teilzunehmen. Da Personen mit Defekten des Labyrinths gegen Bewegungskrankheit immun sind (14, 35), wurde die normale Funktion des Vestibularapparates durch eine fachärztliche Untersuchung kontrolliert.

Die Experimente gliederten sich in 2 Teile: Zunächst wurden die Probanden auf dem Drehstuhl ohne Medikamenteneinnahme bewegt, dann wurden aufgrund der Ergebnisse dieses Versuchsteils, dem sog. "NIL"-Versuch, die kinetoseempfindlichsten Versuchspersonen herausgesucht und mit ihnen die Versuche bei Einnahme von Antiemetika bzw. Placebo wiederholt.
Von 34 Probanden konnten Blutproben abgenommen werden. Nach Feststellung der subjektiven Kinetoseempfindlichkeit und der Hormonanstiege während der Drehbelastung wurden die 13 Empfindlichsten ausgesucht. Bei weiteren 5 empfindlichen Versuchspersonen wurde nur die subjektive Kinetoseanfälligkeit getestet. Da wir die Wirksamkeit unserer Medikamente erproben wollten, konnten wir in diesem System nur auf die Empfindlichen und Mäßigempfindlichen zurückgreifen, um eindeutige Unterschiede feststellen zu können.

2.3 Ablauf des Drehstuhlversuches (Tab.I)

Aus technischen Gründen und zur Schaffung von gleichen Bedingungen für jeden Probanden und auch zur Eliminierung etwaiger Unterschiede in der circadianen Rhythmik der zu untersuchenden Hormone begann jeder Versuch um 12.00 Uhr. Falls sich die Versuchsperson gesundheitlich nicht wohl fühlte, wurde der Versuch auf einen anderen Termin verschoben.

In den anschließenden Medikamentenversuchen erfolgte jetzt die Einnahme des Medikamentes bzw. des Placebo. Es wurde ein peripherer Zugang in die Cubitalvene gelegt und es erfolgte die 1. Blutentnahme. Bis 13.30 Uhr konnte der Proband tun was er wollte. Er wurde natürlich davon abgehalten, irgendwelche anstrengende Tätigkeiten vor dem Experiment auszuführen. Um

13.30 Uhr begann, abgeschirmt in einer Kabine, eine psychomotorische Testreihe.

Psychomotorische Testreihe

Konzentrationsbelastungstest nach KIRSCH (KBT)
Die Versuchsperson soll Symbole, die in einem Suchfeld mit Zahlen bezeichnet sind, durch diese ausdrücken und addieren. Richtige Rechnungen pro 10 Minuten wurden gezählt.

Das Wiener Determinationsgerät (DTG)
Hierbei muß der Proband innerhalb von 0,8 Sekunden auf eines von 7 verschiedenen Farb- und 2 Tonsignalen mit 7 entsprechenden Hand- und 2 Fußtasten reagieren. Insgesamt 400 Einzelreize wurden dargeboten, von denen nur die korrekten und in der richtigen Zeit ausgeführten gewertet wurden.

Eigenschaftswörterliste nach JANKE und DEBUS (EWL)
Den Probanden wurden 161 verschiedene Eigenschaftswörter vorgelegt, von denen sie zu jedem "trifft zu" oder "trifft nicht zu" anzukreuzen hatten. Diese Eigenschaftswörter wurden in verschiedenen Untergruppen der subjektiven Befindlichkeit eingeordnet und dann gemäß folgender Skala verarbeitet:

EWL 1	Aktiviertheit	Bereich 25 bis -32 Punkte
	A (Aktiviertheit)	19 P
	+ B (Konzentriertheit)	6 P
	- C (Desaktiviertheit)	16 P
	- D (Müdigkeit)	7 P
	- E (Benommenheit)	9 P
EWL 2	emotionale Gereiztheit	Bereich 0 bis 26 Punkte
	J (Erregtheit)	15 P
	+ K (Empfindlichkeit)	4 P
	+ L (Ärger)	7 P
EWL 3	Angst	Bereich 0 bis 37 Punkte
	N (Ängstlichkeit)	7 P
	+ N (Deprimiertheit)	20 P
	+ O (Verträumtheit)	10 P

Gegen 14.15 Uhr wurde die 2. Blutentnahme vorgenommen. Dann erfolgte die Anweisung für den Drehstuhlversuch, die ebenso wie die daran anschließenden Kommandos auf Tonband gesprochen worden war. Gegen 14.30 Uhr wurde der Drehstuhl in Bewegung gesetzt und der Proband, dessen Augen während des Versuchs verbunden waren, bewegte seinen Oberkörper wie vorher besprochen. Alle 2 Minuten wurde der Kandidat nach den subjektiven Symptomen befragt, die dann mit dem Kinetosebewertungsschlüssel nach Miller und Graybiel (Tab.II) bewertet wurden (61). Den Kinetosebewertungsschlüssel hatten wir für unser Experiment übersetzt. Der Proband wurde aufgefordert, so lange wie möglich auf dem Drehstuhl zu bleiben, sollte aber nicht erbrechen. Zu jeder Zeit konnte er den Versuch von sich aus abbrechen.

Nach maximal 30 Minuten wurde der Drehstuhl gestoppt und es schloß sich sofort die 3. Blutentnahme an. Daraufhin bearbeitete die Versuchsperson die psychomotorische Testreihe ein 2. Mal. So konnten Veränderungen in der Leistung oder in der psychischen Verfassung festgestellt werden.

Gegen 15.45 Uhr wurde das Experiment mit der 4. Blutentnahme beendet.

Die Versuchspersonen erhielten eine pauschalierte finanzielle Vergütung für die Unannehmlichkeiten, denen sie sich durch die Teilnahme aussetzten, sowie Pfennigbeträge für ausgehaltene Drehdauer und Leistungen in den psychologischen Tests, um auf diese Art und Weise ihre Motivation zu steigern.

Tabelle I

Versuchsablauf

12.00 Uhr	Befragen nach dem Befinden Einnahme des Medikamentes Blutentnahme (1)
ca. 13.30 Uhr	Eigenschaftswörterliste (EWL) Konzentrationsbelastungstest (KBT) Latenzzeit Sakkaden (LZS) Wiener Determinationsgerät (DTG) Einrichten des Probanden auf dem Drehstuhl Blutentnahme (2) Anweisung für den Drehstuhl (Tonband)
ca. 14.30 Uhr	Drehstuhlversuch nach Tonband (30 Minuten) Blutentnahme (3) Wiener Determinationsgerät (DTG) Latenzzeit Sakkaden (LZS) Konzentrationsbelastungstest (KBT) Eigenschaftswörterliste (EWL) Blutentnahme (4)
ca. 15.45 Uhr	Ende

Tabelle II Kinetose-Beurteilung

Beobachter: Proband Nr.: Versuch Nr.:

Drehstuhl: 72°/s Kopfbewegungen: 15-30°/s Datum:

Drehstuhl t (min)		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Wärme	(1)															
Schwindel	(1)															
Kopfschmerz	(1)															
Müdigkeit																
leicht	(2)															
mittel	(4)															
stark	(8)															
Kalter Schweiß																
leicht	(2)															
mittel	(4)															
stark	(8)															
Hautblässe																
leicht	(2)															
mittel	(4)															
stark	(8)															
Speichelfluß																
leicht	(2)															
mittel	(4)															
stark	(8)															
Magen																
bemerkt	(1)															
unangen.	(2)															
Übelkeit																
leicht	(4)															
mittel	(8)															
stark	(16)															
Brechreiz	(16)															
Erbrechen	(16)															
S u m m e																

Die Kinetoseempfindlichkeit der Versuchspersonen wurde nach folgenden Kriterien beurteilt:

a) die tolerierte Drehzeit auf dem Drehstuhl

b) die Kinetosepunkte, die am Ende des Experiments von den Kandidaten erzielt wurden

c) die maximale Kinetosepunktzahl, die innerhalb des Experiments angegeben wurde

d) die "korrigierte Punktzahl", wobei zu den maximalen Kinetosepunkten für jede Minute, die der Proband das Experiment früher abgebrochen hatte, ein zusätzlicher Punkt addiert wurde

Behandlung der Blutproben zur Hormonbestimmung
Die Blutproben wurden gleich nach Abnahme in Eiswasser gestellt, dann in einer Kühlzentrifuge geschleudert, abgesert und in je 1 ml Mengen abgefüllt und tiefgefroren (-20° C). Die Kühlung der Proben beim Transport von Fürstenfeldbruck nach München geschah mit Trockeneis.

2.4 Bestimmung der Hormonwerte mittels Radioimmunoassay

Der Radioimmunoassay wurde von Berson und Yalow entwickelt. Er hat die aufwendigen und oft zu ungenauen Bioassays zur Messung von Hormonen verdrängt. Seine Vorteile bestehen in seiner großen Spezifität und Sensitivität (2, 87, 90).

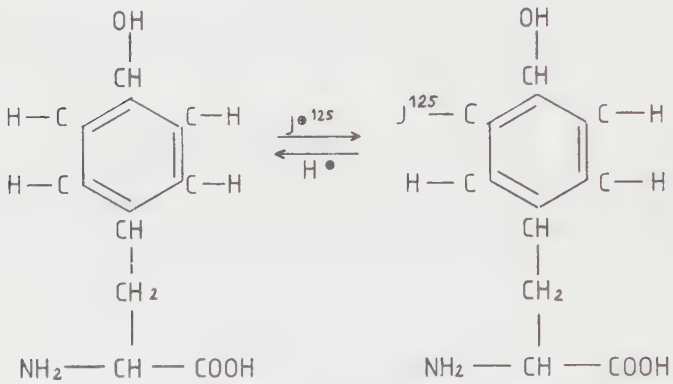
Das Prinzip des Radioimmunoassay beruht auf der kompetitiven Konkurrenz einer bekannten Menge eines radioaktiv markierten Hormons (als Tracer bezeichnet) mit unterschiedlichen Mengen nicht markierten Hormons um die Bindungsstellen einer bekannten Menge eines spezifischen Antikörpers (als 1. Antikörper bezeichnet) (102).

Die einzelnen Schritte im Ablauf des Radioimmunoassay werden im folgenden detailliert dargestellt (2, 90):

1. Ein Antikörper gegen ein Hormon X wird in einer heterologen Spezies produziert (z.B. Kaninchen).

2. Falls das Hormon zu klein ist, um als vollständiges Antigen zu wirken, wird es als Hapten an ein größeres Protein gekoppelt, z.B. im Fall des antidiuretischen Hormons an Thyreoglobulin.

3. Radioaktiv markiertes Hormon (Tracer) wird hergestellt, indem ein Wasserstoffatom in Thyrosingruppen durch ein J^{125} (reiner Gammastrahler) ersetzt wird.



4. Nicht radioaktiv markiertes Hormon wird zusammen mit einer definierten Menge radioaktiv markierten Hormons einer bekannten Menge Antikörper zugesetzt. Die beiden Hormone konkurrieren um die Bindungsplätze des Antikörpers.

5. Durch Vorinkubation des nicht radioaktiv markierten Hormons mit dem Antikörper und spätere Zugabe des radioaktiv markierten Hormons kann die Empfindlichkeit beträchtlich gesteigert werden.

6. Nach einer geeigneten Inkubationszeit werden die an den Antikörper gebundenen Hormonkomplexe (= bound) von nicht gebundenem Hormon (= free) getrennt. Diese Trennung kann mittels Polyethylenglykol, Aktivkohle, Ethanol, Silikaten, Gelfiltration, Elektrophorese oder auch eines unspezifischen Antikörpers, der gegen alle Antikörper der Spezies des 1. Antikör-

pers gerichtet ist, erfolgen. Die Radioaktivität der an den Antikörper gebundenen Hormonkomplexe wird in einem Gamma-counter gemessen, wobei die Radioaktivität umso geringer ist, je höher die Konzentration des nicht radioaktiv markierten Hormons ist.

7. Die Eichkurve wird nach der Spline-approximation Funktion errechnet, einer rechnergesteuerten Methode, die dem tatsächlichen Kurvenverlauf am nächsten kommt (19, 87). Zusätzlich lassen sich mit ihrer Hilfe die untere Nachweisgrenze, d.h. die Konzentration, die signifikant von O unterschieden werden kann und der 50%-Intercept, d.h. die Hormonkonzentration, bei der 50 % des eingesetzten radioaktiv markierten Hormons gebunden sind, errechnen.

2.5 Medikamente

Wie in 1.6 dargelegt, setzten wir gegen Bewegungskrankheit Medikamente aus der Gruppe der Antihistaminika, Parasympathicolytika, Sympathicomimetika und das auf die area postrema, das Brechzentrum, wirkende Neuroleptikum Metoclopramid ein.
Die Reihenfolge des Medikamenteneinsatzes und die verwandten Konzentrationen sind in der Tabelle III angegeben. Der Abstand zwischen den Experimenten betrug mindestens 7 Tage, um Medikamentennachwirkung und Gewöhnungseffekte zu minimieren.

Tabelle III

Einteilung der Medikamente und der eingesetzten Mengen in den 4 lateinischen Quadraten

1. und 2. lat. Quadrat

Termin / VP	I	II	III	IV
1	B	D	A	C
2	D	C	B	A
3	C	A	D	B
4	A	B	C	D

1. lat. Quadrat

A_1 Meclizin 25 mg

B_1 Promethazin + Ephedrin aa 25 mg

C_1 Scopolamin oral 0,6 mg

D_1 Placebo

2. lat. Quadrat

A_2 Rodavan® (Chlorphenoxamin 30 mg + Chlortheophyllin 20 mg + Coffein 50 mg)

B_2 Metoclopramid 10 mg

C_2 Dimenhydrinat 50 mg

D_2 Placebo

3. und 4. lat. Quadrat

Termin / VP	I	II	III	IV	V
1	E	C	B	A	D
2	D	A	E	B	C
3	B	E	D	C	A
4	C	D	A	E	B
5	A	B	C	D	E

3. lat. Quadrat

	Pflaster	Kapsel
A_3	Placebo	Scopolamin 0,6 mg
B_3	TTS	Placebo
C_3	Placebo	Promethazin + Ephedrin aa 25 mg
D_3	Placebo	Placebo
E_3	Placebo	Meclizin + Ephedrin aa 25 mg

4. lat. Quadrat

	Pflaster	Kapsel
A_4	Placebo	Scopolamin 0,6 mg
B_4	TTS	Placebo
C_4	Placebo	Dimenhydrinat 50 mg
D_4	Placebo	Placebo
E_4	Placebo	Cinnarizin 50 mg

Die 18 Probanden, die sich als kinetoseempfindlich erwiesen hatten, wurden in 4 lateinische Quadrate eingeteilt (Tab.III). Dabei wurden 2 lateinische Quadrate à 4 und 2 à 5 Probanden mit 3 bzw. 4 Medikamenten und je 1 Placebo erstellt. Durch diese Einteilung in lateinische Quadrate wird die Auswirkung des Lerneffektes bei der psychophysiologischen Testbatterie auf die Medikamentenwirkung reduziert und es wird außerdem ein physischer und psychischer Übertragungseffekt von einem Medikament auf das nächste randomisiert.

Die Verabreichung der Medikamente geschah im Doppelblindverfahren, wobei aber der Versuchsleiter die Möglichkeit hatte, bei Auftreten von Nebenwirkungen nachzusehen, ob Verum oder Placebo appliziert worden war. Bei keinem unserer Versuche mußte von dieser Sicherheitsmaßnahme Gebrauch gemacht werden.

2.6 Radioimmunologische Bestimmung der Hormone

2.6.1 Prolaktin (PRL) - Radioimmunoassay (RIA)

Beschreibung des Prolaktin-Radioimmunoassay (105)
Es wurde ein Antikörper gegen den "little" Anteil des Prolaktin verwendet, der in Kaninchen erzeugt worden war. Die Vorinkubation mit dem kalten Hormon bzw. Standard betrug 48 - 72 Stunden. Die Markierung des Tracers erfolgte nach der Lactoperoxidase-Methode. Die Reaktion wurde mit Natriumacid gestoppt. Die Inkubationszeit mit dem radioaktiv markierten Hormon betrug weitere 48 Stunden. Getrennt wurden die am Antikörper gebundenen Hormonkomplexe vom freien Hormon mittels 2. Antikörpers, eines Antikörpers gegen alle Kaninchenimmunglobuline.

Optimierung des Radioimmunoassay
Dieser Radioimmunoassay dauert in seiner Originalform (105) fast eine Woche. Das ist bei kleinem Probenaufkommen tolerabel. Für die Bestimmung der großen Anzahl von Seren (474 Einzelproben) wäre jedoch die zeitliche Belastung zu groß gewesen. Somit stell-

te sich das Problem, durch Veränderung der Serumverdünnungen, Vorinkubations- und Inkubationszeiten die Zeitdauer erheblich einzuschränken, ohne wesentlich an Empfindlichkeit einzubüßen.

Vorgehen

Zunächst wurde eine Verdünnungskurve des 1. Antikörpers erstellt (Abb.8). Aufgrund dieser wählten wir eine Antikörperverdünnung von 1:10.000, die eine Bindung von 25 - 30 % ergab, laut Erhard und Sokolowski/Wood (19, 87) eine für die Empfindlichkeit eines RIA günstige Bindung

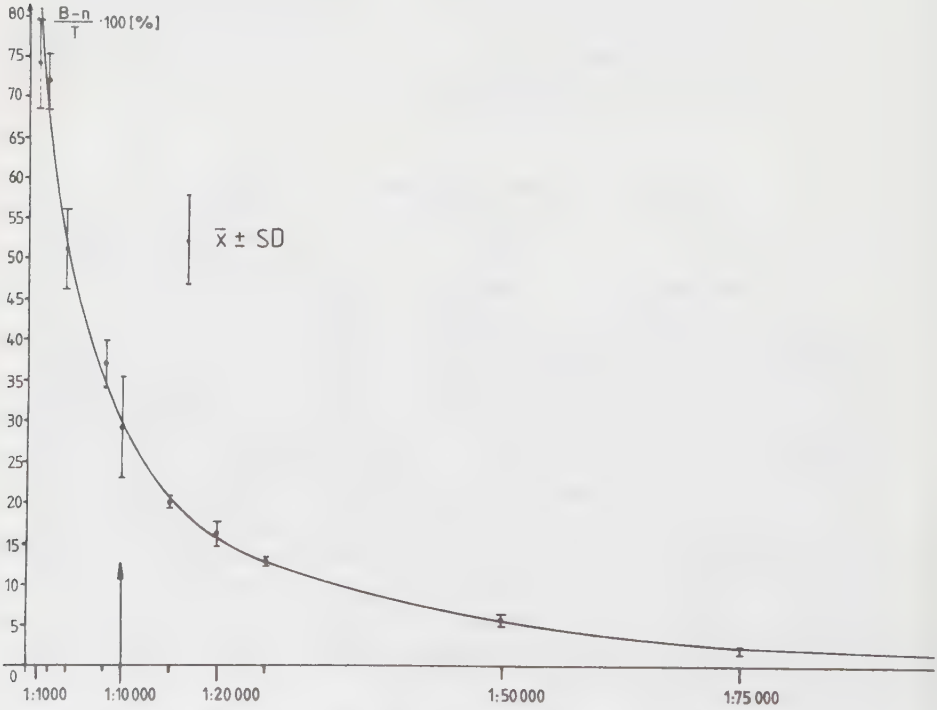


Abb.8: Verdünnungskurve des spezifischen Prolaktinantiserums
Der Pfeil kennzeichnet die für den Assay gewählte Verdünnung
T: 13.800 cpm, Inkubationszeit: 48 h bei 4° C

Die Kinetik des Tracers wurde über 48 Stunden bei 4° C und 20° C untersucht: Das Plateau stellte sich etwa nach 48 Stunden ein, doch waren nach 15 Stunden etwa 75 - 85 % des Maximalwertes (des Plateaus) erreicht (Abb.9). Bei Inkubationszeiten zwischen 14 und 20 Stunden betrugen die Unterschiede der Bindung nur 4 Prozentpunkte.

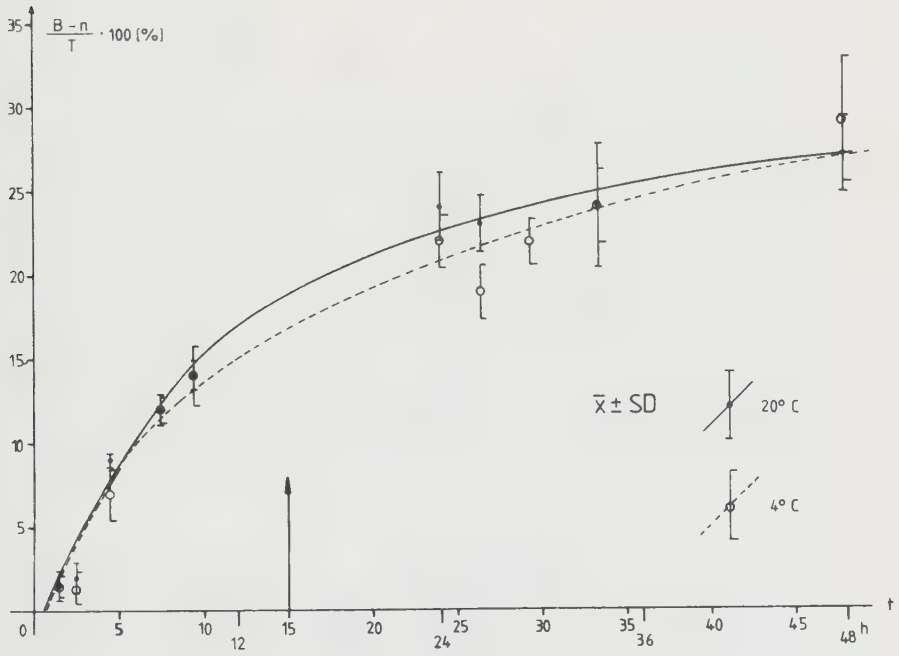


Abb.9: Kinetik der Tracerbindung des Prolaktintracers bei 4° C und bei 20° C Inkubationstemperatur. Der Pfeil kennzeichnet die für den Assay gewählte Inkubationszeit.

Den wesentlichen Schritt für die Sensitivität des Assay stellt die kalte Vorinkubation von 1. Antikörper und Standard oder Hormonprobe dar (19, 87). Die Abbildung 10 verdeutlicht das bei Vorinkubation von 2 Tagen, 1 Tag und der sofortigen Zugabe (0 Tage) des Tracers. Der 50%-Intercept gilt jeweils als Maß für die Empfindlichkeit. Er betrug bei der Vorinkubation von 48 Stunden 77,1 µU/ml, bei der von 24 Stunden 113,5 µU/ml und bei der sofortigen Zugabe des Tracers für 15 Stunden 334,7 µU/ml.

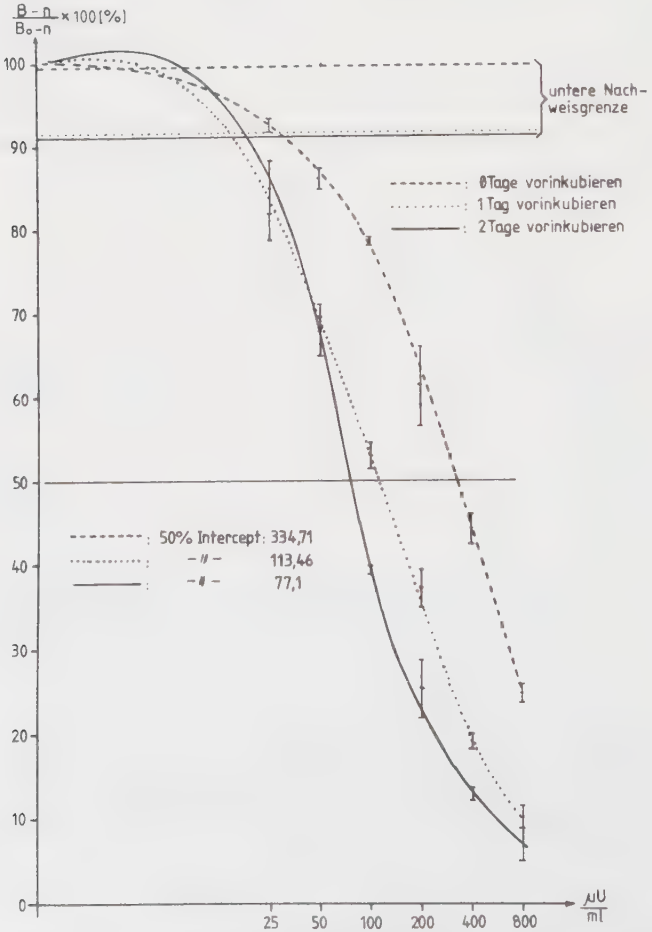


Abb.10: Prolaktin-Standardkurven mit/ohne Vorinkubation des 1. Antikörpers (15 h Tracerinkubation)

Kurze Vorinkubationszeiten von einigen Stunden bei längerer Inkubationszeit mit einer Gesamtdauer von 17 Stunden änderten den Kurvenverlauf nicht wesentlich (Tab.IV).

Tabelle IV

Untersuchung kurzer Vorinkubationszeiten des 1. Antikörpers bei Prolaktin-RIA

Vorinkubationszeit	0	1	2	3	h
Inkubationszeit mit Tracer	17	16	15	14	h
Untere Nachweisgrenze	9,8	39,2	54,5	33,9	µU/ml
50%-Intercept	353,2	374,3	313,3	305,0	µU/ml

Diese 17 Stunden waren für die Ausführung gut geeignet, wenn die Proben am Nachmittag angesetzt und am nächsten Vormittag abgetrennt wurden. Versuchte man die Vorinkubationszeit über Nacht auszudehnen und die "heiße" Inkubation sehr kurz zu halten, so wurden die Kurven wesentlich unempfindlicher mit einem 50%-Intercept um 500 µU/ml, da das Gleichgewicht zwischen Tracer und Antikörper sich noch nicht eingestellt hatte, wie es auch die Kinetik der Tracerbindung zeigte.

Auswertung der Ergebnisse

Da die Normalwerte von Prolaktin, abhängig vom Geschlecht, zwischen 100 und 500 µU/ml lagen, genügte ein 50%-Intercept von ca. 350 µU/ml und eine untere Nachweisgrenze von ca. 25 µU/ml. Wood (87) wies darauf hin, daß der 50%-Intercept, also die Konzentration, bei der noch die Hälfte des Tracers gebunden wird, etwa in der Mitte des Normalkollektivs liegen soll.
Somit konnte auf die kalte Vorinkubationszeit gänzlich verzichtet werden. Aufgrund der Tracerkinetik und der durchgeführten Versuche der Tracerinkubationszeit erwiesen sich 14 - 17 Stunden Inkubation als hinreichend. Die vorher stets notwendigen Verdünnungen jedes Serums von 1:4 und 1:10 konnten so wegfallen, da der Radioimmunoassay zuverlässig Werte bis 3200 µU/ml mißt.

Der Mehrbedarf an Serum von 900 µl gegenüber 300 µl für die Dreifachbestimmung ist vernachlässigbar.

Tabelle V

Der modifizierte Prolaktin-RIA (Angaben in µl)

	B_o	Standard	n	unbekannte Probe (3-fach)
Phosphatpuffer (0,05 m + 0,5 % Rinderalbumin)	100		200	
Standardprobe		100		
Probe				100
1. Antikörper	100	100		100
Tracer	100	100	100	100
Inkubation	14-17 h			
2. Antikörper	100	100	100	100
Inkubation	1 1/2-3 h			

15 Minuten zentrifugieren 4000 rpm 4° C
Überstand absaugen, Pellet im Gammacounter 60 sec zählen.

Kontrolle

Als interne Kontrolle diente gesammeltes Serum von schwangeren Frauen, die hohe Prolaktinspiegel aufwiesen. Dieses Serum wurde 1:200 und 1:800 verdünnt und dann als Kontrollserum eingesetzt. Die externe Kontrolle wurde mittels Kontrollseren der World Health Organisation ausgeführt. Bei jeweils 4 Kontrollseren in 2 Radioimmunoassays ergab sich eine Korrelation der IST- mit den SOLL-Werten von 0,99.

2.6.2 Wachstumshormon (Human Growth Hormone HGH) - Radioimmunoassay

Analog zum Prolaktin Radioimmunoassay ist ein homologer Assay für humanes Wachstumshormon entwickelt worden (103). Da auch hier die Vorinkubationszeiten und Inkubationszeiten 48 Stunden bzw. 72 Stunden betrugen, stellten sich die gleichen Probleme wie beim Prolaktin

Vorgehen

Da die Antikörperverdünnung schon ausgetestet war, konnten wir bei der Verdünnung von 1:100.000 bleiben (103). Zunächst verglichen wir eine Vorinkubation mit dem 1. Antikörper von 12 Stunden bei einer Tracer-Inkubationszeit von 6 Stunden mit einem gleichzeitigen Zugeben von Tracer und Antikörper für 12 Stunden (Abb.11). Die Bindung war mit 24 % bei der zweiten Versuchsanordnung höher als bei der kürzeren Tracer-Inkubationszeit mit 17 %, aber die 12 Stunden Vorinkubation mit dem 1. Antikörper erbrachten eine beachtliche Steigerung der Empfindlichkeit mit einem 50%-Intercept von 1,2 ng/ml anstatt von 3,7 ng/ml. Die untere Nachweisgrenze differierte nur unwesentlich.

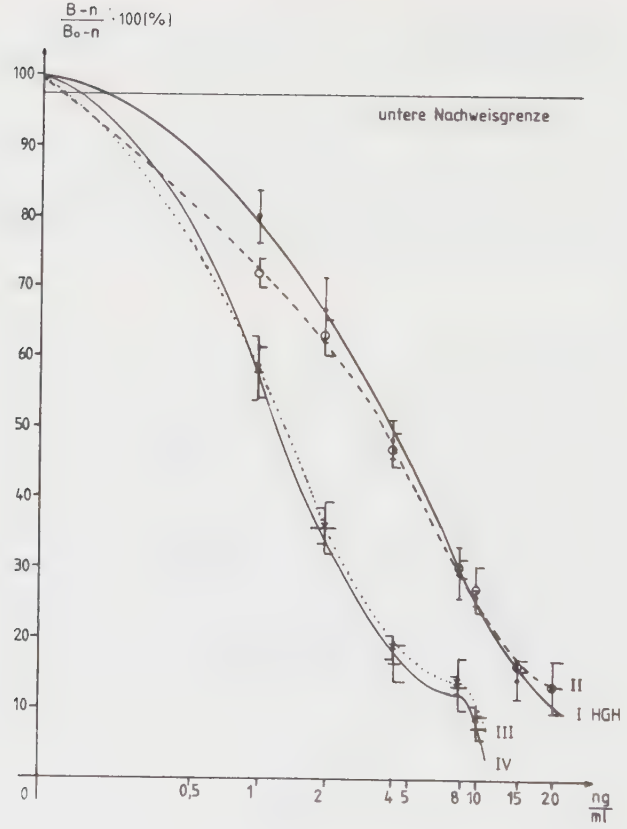


Abb.11: Wachstumshormon-Standardkurven mit/ohne Vorinkubation des 1. Antikörpers und Inkubation des 2. Antikörpers von 1 h und 3 h

Kurve I: Vorinkubation O h, Tracerinkubation 12 h, Inkubation 2. Antikörper 3 h, 50%-Intercept: 3,7 ng/ml, Bindung: 24 %

Kurve II: Vorinkubation O h, Tracerinkubation 12 h, Inkubation 2. Antikörper 1 h, 50%-Intercept: 3,4 ng/ml, Bindung: 24 %

Kurve III: Vorinkubation 12 h, Tracerinkubation 6 h, Inkubation 2. Antikörper 3 h, 50%-Intercept: 1,2 ng/ml, Bindung: 16 %

Kurve IV : Vorinkubation 12 h, Tracerinkubation 6 h, Inkubation 2. Antikörper 1 h, 50%-Intercept: 1,28 ng/ml, Bindung: 17 %

Kurze Vorinkubationszeiten von 2 oder 3 Stunden bei einer Inkubationszeit von 15 Stunden führten zu keiner Empfindlichkeitssteigerung, der 50%-Intercept bewegte sich vielmehr im Bereich von 4,00 ng/ml, während durch Vorinkubationszeiten von 14, 16 und 18 Stunden bei einer Gesamtdauer des Assay von 19 Stunden Standardkurven mit einem 50%-Intercept um 1,0 ng/ml erreicht wurden. Der Kurvenverlauf aller 3 Kurven war fast identisch, wenn auch die Bindungen bei der längeren Tracerinkubationszeit höher waren (Tab.VI).

Tabelle VI

Untersuchung langer Vorinkubationszeiten und kurzer Tracerinkubationszeiten

Vorinkubationszeit	Tracerinkubationszeit	50%-Intercept	Bindung
14 h	5 h	1,2 ng/ml	29 %
16 h	3 h	1,0 ng/ml	25 %
18 h	1 h	1,1 ng/ml	18 %

Bei einem Vergleich zwischen 17 Stunden Vorinkubation und 5 Stunden Inkubation einerseits und 5 Stunden Vorinkubation und 17 Stunden Inkubation andererseits waren bei der ersten Versuchsanordnung empfindlichere Kurven (50%-Intercept: 0,7 ng/ml gegenüber 1,3 ng/ml) und auch höhere Bindungen (37 % gegenüber 23 %) zu erreichen. (Tab.VII).

Tabelle VII

Vergleich kurzer Vorinkubations- und langer Inkubationszeiten mit langen Vorinkubations- und kurzen Inkubationszeiten bei Trennung von "bound" und "free" mit 2. Antikörper mit und ohne Polyethylenglykol

Vorinkubationszeit	Tracerinkubationszeit		u.N.	50%-Intercept	Bindung
5 h	17 h	2.AK 1 h	0,153 ng/ml	1,5 ng/ml	20 %
5 h	17 h	2.AK+6% PEG 1 h	0,036 ng/ml	1,3 ng/ml	26 %
17 h	5 h	2. AK 1 h	0,028 ng/ml	1,0 ng/ml	34 %
17 h	5 h	2.AK+6% PEG 1 h	0,163 ng/ml	0,7 ng/ml	39 %

u.N. = untere Nachweisgrenze

Da es sich bei diesen Antikörper-Hormonbindungen um chemische Bindungen handelt, die laufend in Fluß sind, scheint bei Inkubationszeiten über 12 Stunden hinaus bei den gewählten Vorinkubationszeiten wieder eine Abdiffusion stattzufinden, so daß die Bindungskapazität wieder geringer wird.

Ergebnisse der Versuche mit 2. Antikörper sowie mit 2. Antikörper und 6 % Polyethylenglykol (PEG)
Beim Calcitonin-Radioimmunoassay war durch Zusatz von 6 % Polyethylenglykol eine Verkürzung der Inkubationszeit mit dem 2. Antikörper gelungen (87). Zunächst wurde beim Wachstumshormon untersucht, ob kürzere Inkubationszeiten mit dem 2. Antikörper Einfluß auf die Bindung und den Kurvenverlauf haben (Abb.11). Dabei stellte sich heraus, daß 1 Stunde genügt. Durch Zusatz von 500 µl 6 %igem Polyethylenglykol konnte diese Zeit noch einmal um 45 Minuten auf 15 Minuten verkürzt werden (Tab.VIII). Die Bindungsfähigkeit wurde dabei um 5 - 6 % gesteigert. Bei der

Analyse der Proben wurde eine Inkubationszeit des 2. Antikörpers zusammen mit 500 µl 6 %igem Polyethylenglykol von 15 - 30 Minuten gewählt.

Tabelle VIII

Modifikation des Radioimmunoassay für Human Growth Hormone

Verkürzung der Inkubationszeit des 2. Antikörpers durch Zusatz von 500 µl 6 % Polyethylenglykol

Vorinkubation des 1. Antikörpers: 7 h
Inkubationszeit des Tracers: 12 h

Inkubation 2. AK	60 min	45 min	15 min
50%-Intercept	1,75 ng/ml	2,15 ng/ml	1,87 ng/ml
untere Nachweisgrenze	0,224 ng/ml	0,288 ng/ml	0,039 ng/ml
Bindung	20,1 %	22,7 %	23,5 %

Schlußfolgerung

Da der 50%-Intercept des Ausgangsassay schon optimal, d.h. inmitten der Normwerte lag, durfte die Verkürzung der Vorinkubations- und der Inkubationszeiten keinen Empfindlichkeitsverlust ergeben. Diese Ergebnisse bestätigen, daß die kalte Vorinkubation von 12 Stunden und länger für die Empfindlichkeit des Radioimmunoassay der wichtigste Schritt ist. Um höhere Bindungen und damit präzisere Kurven zu erreichen, muß aber auch die Inkubationszeit des markierten Wachstumshormons mindestens 5 Stunden betragen. Die Richtigkeit unserer Untersuchungen belegt der Interassaykoeffizient von 18 % (n = 15) der im Labor verwendeten Kontrolle.

Tabelle IX

Schema des modifizierten Human Growth Hormone - RIA

(Angaben in µl)

	B_o	Standard	n	unbekannte Probe
Phosphatpuffer (0,05 m + 1 % Rinderalbumin)	100		200	
Standard		100		
Probe				100
1. Antikörper	100	100		100
		14 - 18 Stunden Vorinkubation		
Tracer	100	100	100	100
		5 Stunden Inkubation		
2. Antikörper	100	100	100	100
PEG 6 %	500	500	500	500

15 Minuten zentrifugieren 4000 rpm 4^{o} C

Überstand absaugen, Pellet im Gammacounter 60 sec. zählen

2.6.3 Cortisol - Radioimmunoassay

Die Bestimmung von Cortisol ist schon seit langem bekannt, aber die meisten Methoden bedienten sich eines RIA mit einer aufwendigen Extraktionsmethode oder einer recht arbeitsintensiven Auftrennung mittels Säulenchromatographie. Durch die Ausführung des Radioimmunoassay bei einem pH 4 konnte die Affinität des corticosteroidbindenden Globulin zum Cortisol auf ein nicht meßbares Maß reduziert und somit auf die Extraktion verzichtet werden (88). Cortisol wurde hier mittels der Chloramin T-Methode mit NaJ^{125} markiert. Dabei wurde ein Derivat des Cortisol, der Thyroxinmethylester des Cortisol - 3 - (O-Carboxymethyl)Oxim ver-

wendet, das aber mit Cortisol eine Kreuzreaktion von 100 % ergab (88). Der 1. Antikörper wurde mit 0,1 molar Natriumcitratpuffer ebenfalls bei einem pH 4 eingesetzt. Für eine Einzelbestimmung benötigt man nur 3 µl. Getrennt werden die gebundenen Antikörperhormonkomplexe (bound) von den freien Hormonen (free) mittels 2. Antikörpers und 6 %igem Polyethylenglykol. Da der Radioimmunoassay innerhalb weniger Stunden ausgeführt werden kann, brauchten keine Modifikationen angewendet werden (88).

2.6.4 Vasopressin - Radioimmunoassay

Neben einem Bioassay, der sehr ungenau ist (65), besteht die Möglichkeit, mittels Flüssigkeitschromatographie und Fluoreszensnachweises (65) sowie durch Radioimmunoassay das antidiuretische Hormon im Blut zu messen. Der chemische Assay (Flüssigkeitschromatographie und Fluoreszenznachweis) zeigte eine sehr große Korrelation mit dem Radioimmunoassay (65).

Beim Radioimmunoassay von Vasopressin stellten sich für unsere Bedürfnisse eine Reihe von Problemen:

a) es handelt sich um ein sehr kleines Hormon von nur 8 Aminosäuren; Antikörper können also nur durch Koppelung an ein größeres Protein erzeugt werden

b) physiologische Hormonspiegel liegen im Picogrammbereich; der Assay muß also sehr empfindlich sein

c) in Serum und Plasma befinden sich Enzyme und hochmolekulare Substanzen, die mit dem radioaktiven Vasopressin interferieren (64, 75) und damit die Bestimmung stören; man ist also auf eine Extraktion angewiesen (33, 34, 84, 85). Angesichts der großen Zahl von zu bestimmenden Seren mußte eine möglichst praktikable Methode gefunden werden.

Beim Aufbau des Radioimmunoassay hielten wir uns im Prinzip an die Assayvorschrift von Hayward et al.(34). Von Herrn Sofroniew[+]

[+] Wir danken Herrn Sofroniew für die Überlassung des 1. Antikörpers und seine Ratschläge bei der Erstellung des Radioimmunoassay für Vasopressin

hatten wir den 1. Antikörper erhalten (34, 86). Die Vorschrift der Acetonextraktion übernahmen wir von Robertson et al. (75), die im großen und ganzen mit der von Shimamoto (84), Hammer (33) und Husain (38) übereinstimmte, und die alle den 2. Extraktionsschritt mit Petroläther oder Petrolbenzin vorsahen.

Assayvorschrift nach Hayward et al. (34)

200 µl Standard/Probe
200 µl Veronalpuffer pH 8,6
50 µl ADH-Tracer
50 µl ADH-Antikörper
Inkubation: 7 Tage

Da die Tracermenge pro Ansatz sehr niedrig war, hätte eine sehr lange Zählzeit gewählt werden müssen, um die statistische Abweichung gering halten zu können (19). Daher setzten wir 100 µl Tracer wie auch 100 µl 1. Antikörper ein. Außerdem wurde versucht, durch stärkere Verdünnung des ersten Antikörpers die Zugabe von 200 µl Veronal-Puffer überflüssig zu machen. Da die ersten Ergebnisse eine zu geringe Empfindlichkeit aufwiesen, erhöhten wir die eingesetzte Menge an Standard oder unbekannter Probe auf 300 µl, wobei brauchbare Resultate zu erzielen waren.

2.6.4.1 Markierung

Die Markierung übernahmen wir von Sofroniew (34). Es handelt sich um eine Lactoperoxidasemethode. Bei ihr erfolgt die Oxidation des radioaktiven Jodid^{125} zu Jodat mittels Wasserstoffsuperoxid und als Katalysator dieser Reaktion dient hier das Enzym Lactoperoxidase (3).

Die Markierungsvorschrift ist in Tabelle X aufgezeigt. Zur Entsalzung wurde das Reaktionsgemisch über eine Sephadex G 25 fine Säule aufgetrennt. Die Säule hat die Dimensionen 0,9 x 20 cm.

Tabelle X

Markierungsschema des ADH-Tracers

5 µl (= 6 µg) ADH (8 - Arg. Vasopressin synthetisch 400 IU/mg)
20 µl (Natriumacetatpuffer 0,4 m pH 5,5)
10 µl NaJ^{125} (= 0,5 mCi)
20 µl Lactoperoxidase (1 mg/ml)
10 µl H_2O_2 (1:6000)
10 Minuten inkubieren lassen
10 µl H_2O_2 (1:6000)
10 Minuten inkubieren lassen

Trennung und Nachreinigung des Reaktionsgemisches

Auftragen auf Sephadex G 25 fine (0,9 x 20 cm) Säule
Elutionsmittel: 0,25 % Essigsäure,
1,25 mg/ml Rinderserumalbumin,
0,02 % NaN_3

Zur Nachreinigung werden die beiden Fraktionen nach dem 3. Peak wieder über eine Säule mit den selben Dimensionen und dem gleichen Elutionsmittel geschickt.

Um die Elutionszeit zu verkürzen, wurde ein Zusatzgefäß mit der Chromatographielösung oberhalb der Säule angebracht, um den hydrostatischen Druck zu erhöhen. Es wurden 50 Fraktionen à 1 ml gesammelt und die Radioaktivität bestimmt. Bei dieser 1. Auftrennung traten 3 Gipfel der Radioaktivität auf (Abb.12). Bei der Chloramin T-Methode haben andere Autoren (22, 38, 95) zur Auftrennung auch eine Säule mit einem G 25 fine Gel verwendet und dabei ebenfalls 3 Gipfel gemessen. Sie behaupten, daß der 1. Gipfel durch Spaltprodukte des Vasopressin verursacht wird, die an Albumin gebunden sind. Dafür spricht die relativ hohe Bindung dieses Gipfels im Bindungsversuch (Abb.13) sowie die Tatsache, daß diese Proben, als Tracer eingesetzt, eine deutliche Verdrängbarkeit durch kaltes Hormon zeigten. Keil fand mit der Lactoperoxidasemethode die selbe Konstellation (41).

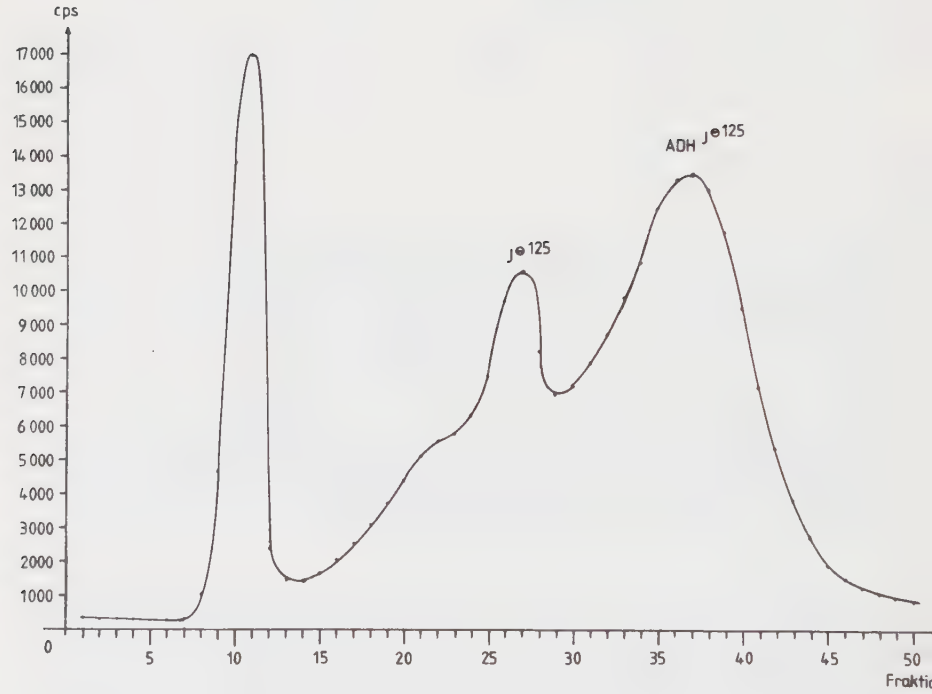


Abb.12: Typische Darstellung der Reinigung des Vasopressin-tracers über eine Sephadex G fine (0,9 x 20 cm) Säule

Gipfel I enthält an Albumin gebundene Spaltprodukte des Vasopressin

Gipfel II enthält das freie Jodid

Gipfel III enthält das markierte Vasopressin

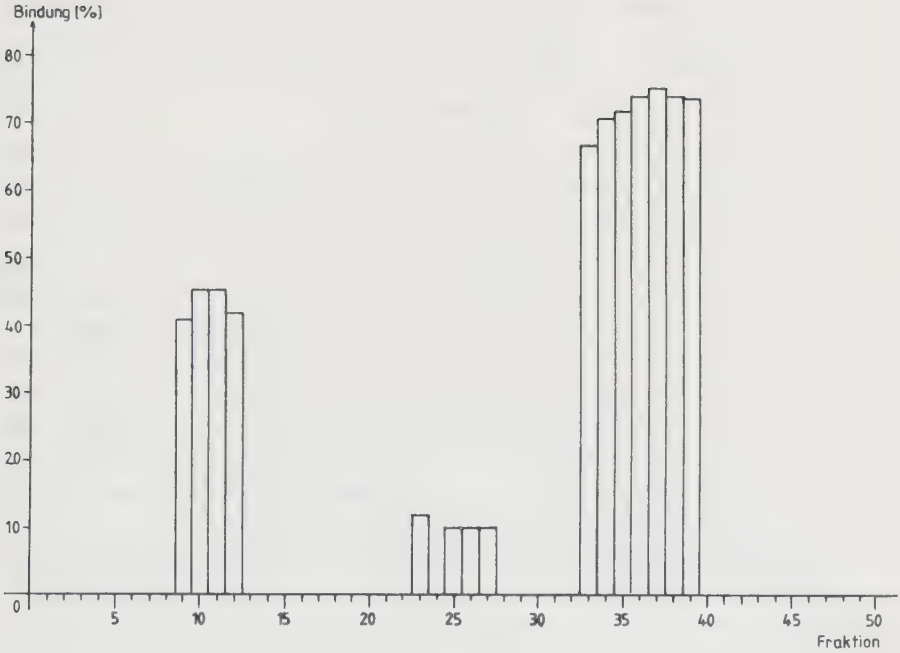


Abb.13: Bindung bestimmter Fraktionen aus der Reinigung des Vasopressintracers (Abb.12) in einem Testsystem mit Antikörper.

Die Fraktionen wurden dabei als Tracer verwendet und die Bindungsfähigkeit mit dem 1. Antikörper in einer niedrigen Verdünnung (1:5000) gemessen.

Bei dem G 25 fine Gel wird nach Molekulargewicht aufgetrennt: es kommen schwerere Moleküle vor leichteren an. Daher sollte man erwarten, daß das freie Jod dem schwereren Vasopressin folgt. Das war aber hier nicht der Fall. Unsere Bindungsversuche und der Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren mit der Chloramin T-Methode zeigten (22, 38, 95), daß der 2. Gipfel das freie Jodid^{125} beinhaltet. Man vermutet, daß absorptive Kräfte eine Rolle spielen, so daß der Gipfel des freien Jod^{125} vor dem des markierten Vasopressin abgetrennt wird.

Bei einer Antikörperverdünnung von 1:5000 wurden 70 % des Tracers des 3. Gipfels gebunden, bei einer Antikörperverdünnung von 1:80.000 22 %. Er enthielt also das markierte Vasopressin.

Auf eine 2. Säule mit den gleichen Maßen wurden die beiden Fraktionen unmittelbar nach dem Gipfel des markierten antidiuretischen Hormons aufgetragen (Abb.12), um eine weitere Reinigung von noch vorhandenem freien Jod^{125} zu erzielen. Diese 2. Auftrennung geschah mittels eines automatischen Probesammlers, der, nachdem eine vorgegebene Füllmenge - in unserem Fall wieder 1 ml - erreicht war, zum nächsten Röhrchen schaltete. Die Nachreinigung ergab einen sehr kleinen Gipfel von Jod^{125} und dann einen sehr deutlichen Gipfel des markierten Vasopressin (Abb.14). Da bei der Nachreinigung der hydrostatische Druck größer war, wurden die Fraktionen bei der Nachreinigung schneller eluiert als bei der 1. Reinigung. Die Bindungsfähigkeit ließ sich durch die Nachreinigung noch einmal um 10 % steigern (Abb.15), so daß sichergestellt war, daß wir hier noch markiertes Vasopressin-Eluat vorfanden. Ein pH von 5,5 mußte bei der Markierungsreaktion unbedingt eingehalten werden. Ein pH-Wert von 4,0 ergab kein markiertes Vasopressin.
Die spezifische Aktivität betrug bei einer eingesetzten Menge von 6 µg Vasopressin und einer eingesetzten Aktivität von 13-17 mCi/µg 60-100 mCi/mg, bei 10 µg eingesetztem Vasopressin nur 25 mCi/mg.

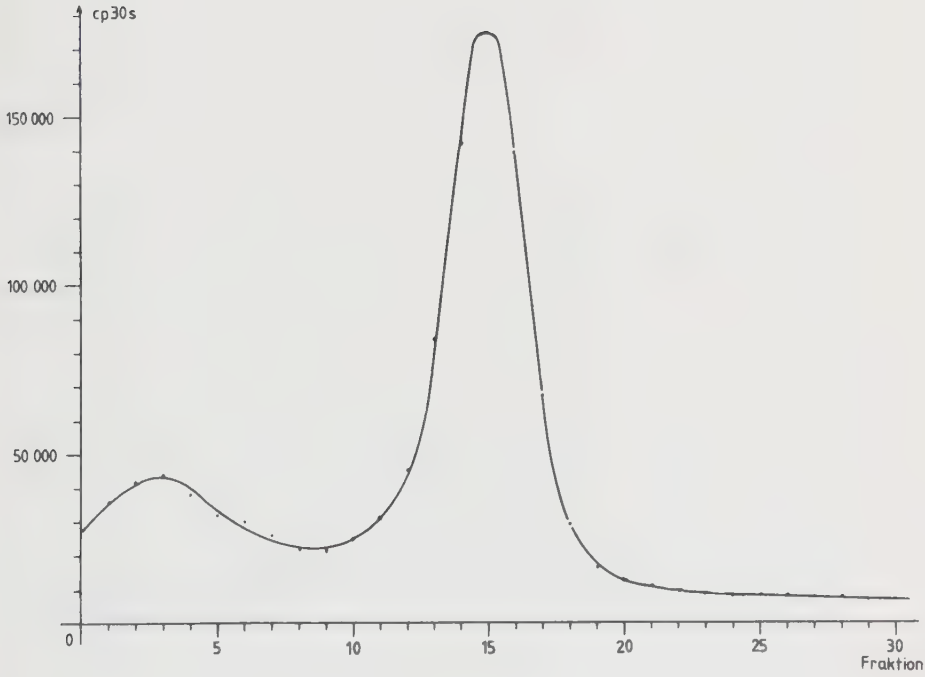


Abb.14: Typische Darstellung der Nachreinigung des markierten Vasopressin über eine Sephadex G fine (0,9 x 20 cm) Säule

Gipfel I enthält freies Jodid

Gipfel II enthält markiertes Vasopressin

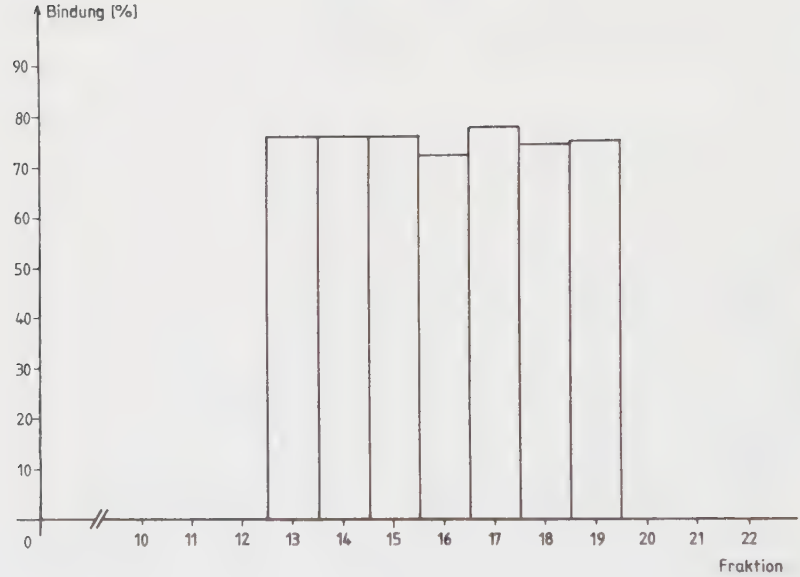


Abb.15: Bindung der Fraktionen 13 - 19 aus der Nachreinigung des Vasopressintracers (Abb.14) in einem Testsystem mit einer Antikörperverdünnung von 1:5000

2.6.4.2 Extraktion

Für die Extraktion bot sich ursprünglich die Fluorisiladsorptionsmethode (95) an. Für eine Zweifachbestimmung sind bei dieser Methode aber mindestens 15 ml Blut nötig, was angesichts der Häufigkeit der Entnahmen und der Menge Blut, die für die Analysen der übrigen Hormone benötigt wurden, zu Reaktionen der Hormone auf diesen beständigen Aderlaß geführt hätte. Es war daher notwendig, eine andere Extraktionsmethode anzuwenden.

Als weitere Möglichkeiten boten sich die Betonitmethode, die Extraktion mit Aceton (Tab.XI) und Petrolbenzin sowie die Extraktion mit Äthanol (Tab.XII) an. Da sich die Betonitmethode im Vergleich zur Acetonmethode als schlechter erwiesen hatte (84), befaßten wir uns nur mit den beiden anderen.

Da angenommen werden mußte, daß nach dem Auftauen der eingefrorenen Proben die Bindungsfähigkeit des antidiuretischen Hormons in diesen Seren durch längeres Aufbewahren bei Raumtemperatur beeinträchtigt würde, untersuchten wir auch den Unterschied der Wiederfindungsrate bei Ausführen der Extraktion in einem Eiswasserbad oder bei Raumtemperatur. Hierzu wurden jeweils 7 Proben à 1 ml Serum, dem eine geringe Menge radioaktiv markiertes Vasopressin beigefügt worden war, mit Aceton oder Äthanol (gemäß Extraktionsvorschriften Tab.XI, XII) extrahiert. Die Seren waren dabei im Kühlschrank bei 4° C aufgetaut worden und die Extraktion erfolgte entweder bei Zimmertemperatur oder im Eiswasserbad. Durch Messung der Radioaktivität der Proben vor und nach der Extraktion wurde die Wiederfindungsrate bestimmt. Zusätzlich wurde noch der Verlust durch das Nachwaschen mit Petrolbenzin im Vergleich zur reinen Acetonuntersuchung ermittelt. Während sich bei der Extraktion mit Äthanol keine Unterschiede bei den verschiedenen Temperaturen zeigten, erschien es für die Acetonextraktion wichtig, daß sie in Eiswasser ausgeführt wurde (Abb.16). Es ergab sich durch die Ausführung in Eiswasser gegenüber der bei Raumtemperatur eine signifikante Steigerung der Tracerwiederfindungsrate von 7,5 % ($p < 0{,}02$). Das zusätzliche Nachwaschen mit 5 ml Petrolbenzin, das nach Husain (38) die Lipide aus den Seren extrahiert und daher für die Extraktion notwendig ist,

ergab gegenüber der Extraktion mit Aceton allein einen Verlust von ca. 4 %.

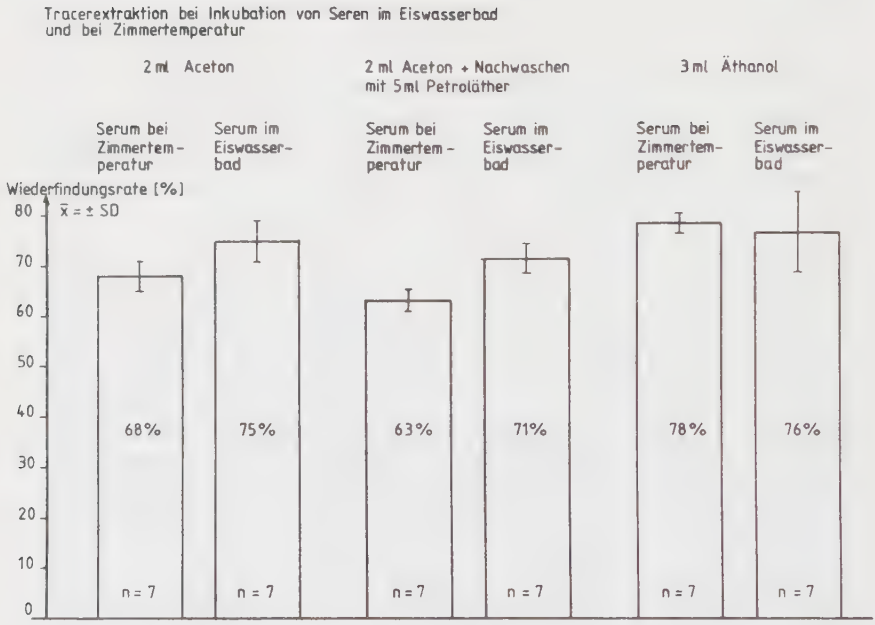


Abb.16: Wiederfindungsrate von radioaktiv markiertem ADH bei Ausführung des Assays im Eiswasserbad und bei Zimmertemperatur (typischer Versuch)

Da zu vermuten war, daß die Menge sowie die Temperatur des Extraktionsmittels und der Auftauvorgang der Proben den Reaktionsablauf und damit das Meßergebnis beeinflussen könnten, wurden hierüber Untersuchungen angestellt.

Zunächst untersuchten wir die geeignete Menge an Extraktionsmittel pro ml Serum. Zu diesem Zweck wurden je 9 Proben à 1 ml Serum, dem radioaktiv markiertes antidiuretisches Hormon zugesetzt worden war, mit 1 - 6 ml Aceton und Äthanol nach den Vorschriften der Tabellen XI und XII extrahiert.

Tabelle XI

Extraktionsschema für Aceton und Petrolbenzin (75)

- 1 ml Plasma im Eiswasserbad mit 2 ml Aceton (-18° C) mischen
- bei 4° C zentrifugieren, 4000 rpm, 30 min
- Überstand dekantieren, Niederschlag verwerfen
- 5 ml Petrolbenzin (-18° C) bei Zimmertemperatur dazugeben
- bei 20° C, 4000 rpm, 15 min zentrifugieren
- obere Phase absaugen
- extrahierte Proben im Vortexevaporator bei 25 torr 35° C für 12 h evaporieren lassen, um Aceton zu eliminieren. (Der wäßrige Überstand ergibt keine positive Ketoreaktion und entspricht dem Rest des Plasmawassers)
- wäßrigen Überstand für 30 min bei -80° C gefrieren lassen, dann 12 h lang lyophilisieren
- mit 1 ml Veronalpuffer auflösen und 300 µl pro Einzelbestimmung einsetzen

Tabelle XII

Extraktionsschema für Äthanol (10)

- 1 ml Plasma mit 3 ml Äthanol (-18° C) mischen
- zentrifugieren bei 4° C, 4000 rpm, 30 min
- Überstand dekantieren, Niederschlag verwerfen
- Überstand für 2 - 3 Tage in den Vortexevaporator bringen, um Äthanol zu eliminieren

Durch Messung der Radioaktivität von je 100 µl der eingesetzten Probe und des Extrakts wurde durch entsprechende Hochrechnung in Abhängigkeit von der Menge des eingesetzten Extraktionsmittels die Wiederfindungsrate bestimmt. Bei der Acetonextraktionsmethode wurde mit 2 ml Aceton die größte Wiederfindungsrate gemessen (Abb.17).

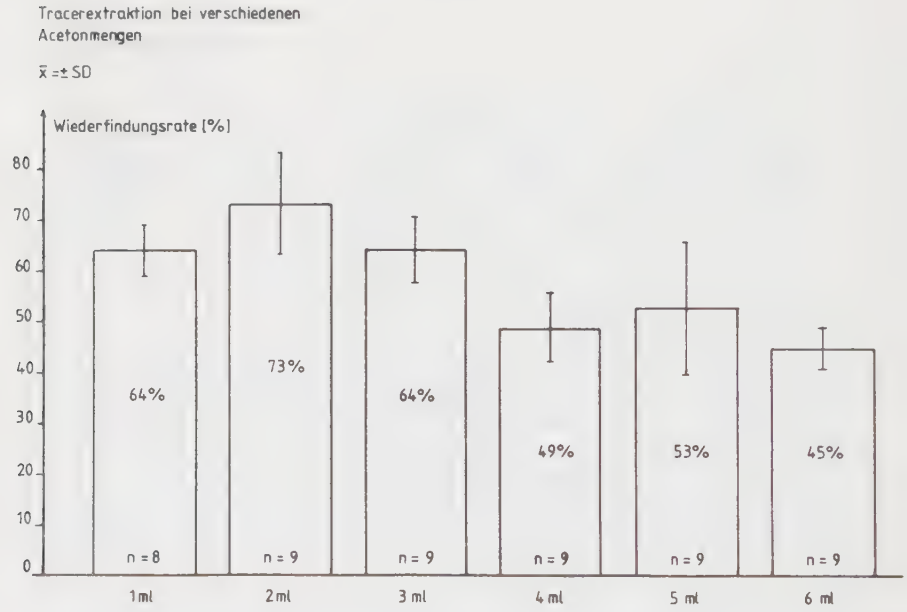


Abb.17: Wiederfindungsrate von radioaktiv markiertem ADH bei Extraktion mit verschiedenen Acetonmengen (typischer Versuch).

Bei 2 ml Aceton Extraktionsmittel war die größte Wiederfindungsrate zu messen.

Mit 2 ml Äthanol war zwar eine bessere Tracerwiederfindungsrate zu erzielen, das extrahierte Serum war aber dabei noch trüb und noch nicht vollständig von störenden Plasmaproteinen getrennt. Es wurden deshalb bei den folgenden Extraktionsversuchen stets 3 ml Äthanol verwendet (Abb.18).

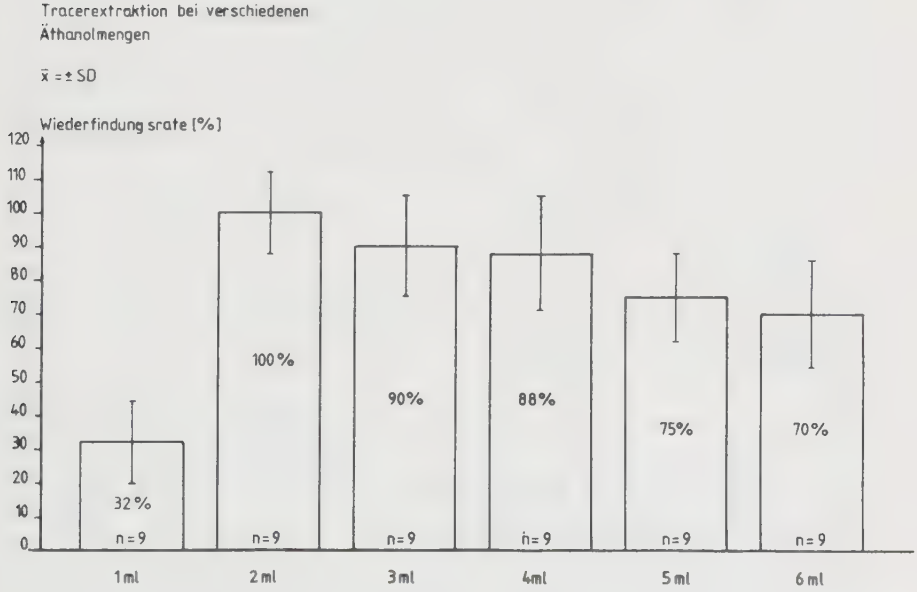


Abb.18: Wiederfindungsrate von radioaktiv markiertem ADH bei Extraktion mit verschiedenen Äthanolmengen (typischer Versuch).

Bei 2 ml Äthanol Extraktionsmittel war zwar die höchste Tracerwiederfindungsrate, jedoch war die Extraktion noch nicht vollständig erfolgt. Für die Äthanolextraktion wurden daher 3 ml Äthanol gewählt.

Einige Autoren (64, 75) verwenden bei ihren Extraktionen Aceton und Petroläther, die im Kühlschrank bei -10° C und tiefer aufbewahrt werden. Daher wurde der Einfluß des Extraktionsmittels Aceton und Äthanol bei 23° C, 4° C und -18° C untersucht. Es wurden dabei 10 Proben à 1 ml Serum, dem zuvor 50 µl ADH-Tracer zugefügt wurde, mit 2 ml Aceton bzw. 3 ml Äthanol, die entweder bei Raumtemperatur (23° C) oder bei 4° C oder -18° C aufbewahrt worden waren, extrahiert und durch Messung der Radioaktivität wurde die Wiederfindungsrate bestimmt. Die Vorkühlung auf -18° C brachte im Vergleich zu 4° C und 23° C bei Äthanol eine Verbesserung: die Wiederfindungsrate betrug 87 % im Vergleich zu 76 % bei 4° C und 69 % bei 23° C. Bei Aceton war kein Unterschied der Tracerwiederfindung festzustellen (Abb.19). Da die meisten Autoren (64) aber von besseren Ergebnissen bei Vorkühlung berichten, verwendeten wir weiterhin auf -18° C gekühltes Aceton.

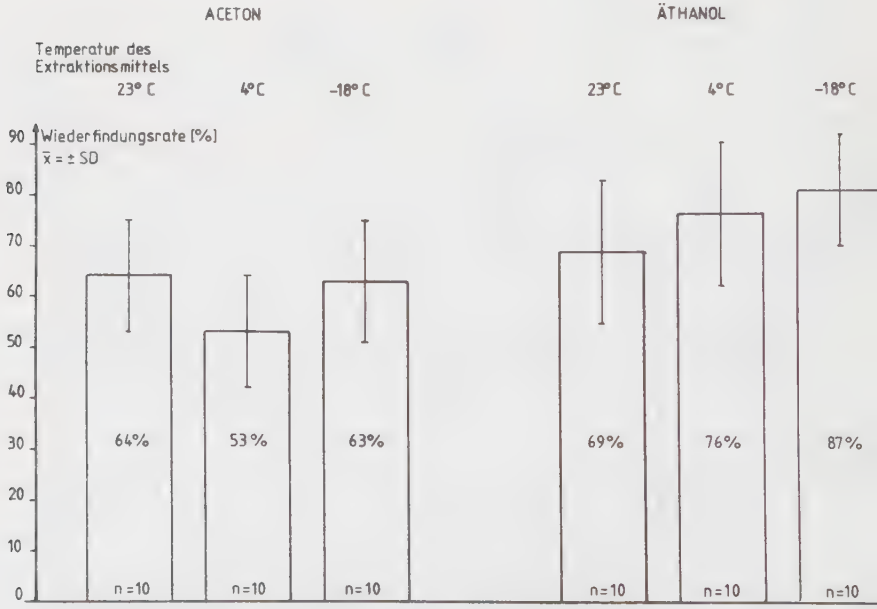


Abb.19: Wiederfindungsrate von radioaktiv markiertem ADH bei unterschiedlicher Temperatur der Extraktionsmittel Aceton und Äthanol (typischer Versuch).

2.6.4.3 Aufbau des Radioimmunoassay

Tracereigenschaften

Die beiden Fraktionen unmittelbar nach dem Vasopressin-Peak der Tracer-Nachreinigung werden als Tracer verwendet. Das markierte Hormon, der Tracer, wird mit Veronalpuffer pH 8,6 (Tab.XIII) auf eine Verbrauchsverdünnung von 6000 - 7000 counts/min pro 100 µl gebracht und es werden wegen der Trennung der gebundenen Hormon-antikörperkomplexe von freiem Hormon mittels 2. Antikörpers pro 100 ml Tracer 7 g Kaninchengammaglobulin zugesetzt (87).

Tabelle XIII

Veronalpuffer

a)	6,33 g	EDTA	lösen in ca. 500 ml H_2O destill. und pH 8,6 einstellen
	48 mg	L-Cystine	
b)	5,64 g	Natrium-Barbiturat	lösen in ca. 400 ml H_2O destill.
	1,04 g	Barbitursäure	
	8,20 g	Natriumchlorid	
	200 mg	NaN_3	
	4,2 g	Human- oder Rinderalbumin	

a) und b) mischen, auf 1 l bringen und pH 8,58 einstellen.

In unverdünnter Form war der Tracer 2 Monate verwendbar. Bei einer Antikörperverdünnung von 1:60.000 hatte der ADH-Tracer bei 4° C nach ca. 48 Stunden seine maximale Bindungsfähigkeit erreicht.

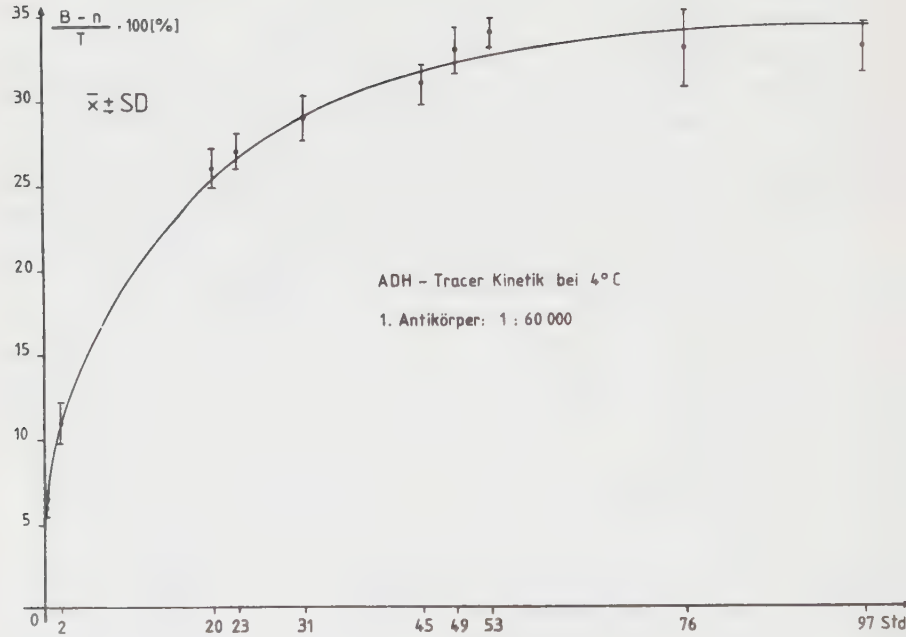


Abb.20: Kinetik der Tracerbindung des ADH-Tracers (4° C)
(1. Antikörper 1:60.000)
Nach ca. 48 Stunden ist das Plateau erreicht.

Zur Untersuchung der Spezifität des Antikörpers gegen Vasopressin wurde die Kreuzreaktion mit antidiuretischem Hormon ähnlichen Substanzen wie Oxytocin, DDAVP (Minirin®) und Lysinvasopressin durchgeführt. Dabei wurden Standardkurven unter gleichen Bedingungen wie die ursprüngliche Vasopressinkurve erstellt und durch Vergleich der Substanzmengen, die bei den einzelnen Vasopressinderivaten notwendig waren, um die gleiche Verdrängung des Vasopressintracers vom Antikörper zu erreichen, die eine be-

stimmte Menge ADH erreicht, die Kreuzreaktion in Prozent berechnet. Die Kreuzreaktion mit Oxytocin betrug 0,1 %, die mit DDAVP 2,5 % und die mit Lysinvasopressin 58 %.
Der 1. Antikörper wurde uns von Herrn Sofroniew zur Verfügung gestellt. Er war durch Koppelung des antidiuretischen Hormons an Thyreoglobulin in Kaninchen erzeugt worden (86). Die Verdünnung von 1:80.000 ergab bei der Antikörperverdünnungskurve die für einen Radioimmunoassay optimale Bindung von 30 - 40 % (Abb.21) (64, 87).

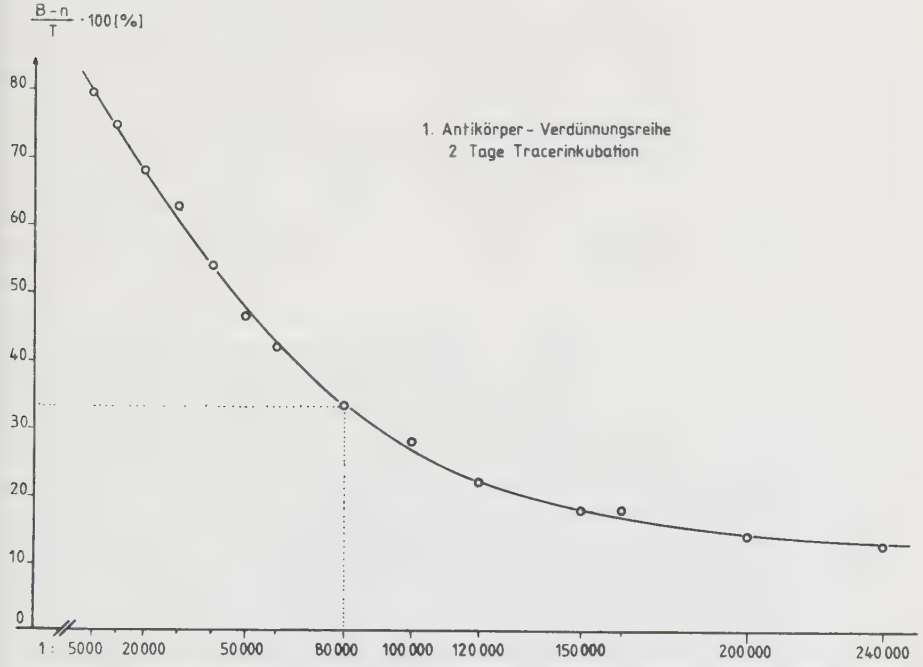


Abb.21: Verdünnungskurve des spezifischen Vasopressinantikörpers
Die punktierte Linie kennzeichnet die für den Assay gewählte Verdünnung.
T: 36.540 cpm, Inkubationszeit 48 h bei 4° C

Standardkurven

Das synthetische Vasopressin wurde mit Veronalpuffer auf Konzentrationen von 0,39 bis 100 pg/ml verdünnt. Für die Erstellung der Standardkurven in ADH-freiem Serum wurde die Verdünnung mittels eines Serums ausgeführt, aus dem das antidiuretische Hormon durch Absorption an Aktivkohle entfernt worden war (1, 38, 88).

Die gebundenen Hormonkomplexe wurden vom freien Hormon zunächst mit 25 %igem Polyethylenglykol und Rindergammaglobulin als Trägermolekül getrennt (75). Da fast alle Radioimmunoassays im Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt, München mit 2. Antikörper getrennt werden, versuchten wir, unseren Radioimmunoassay für Vasopressin auch darauf umzustellen. Es zeigte sich, daß der Kurvenverlauf durch die Trennung mit 2. Antikörper und 6 % Polyethylenglykol (500 µl) nahezu identisch war mit der, die mit 25 % Polyethylenglykol (Abb.22) und Rindergammaglobulin als Trägersubstanz getrennt worden war. Die Aktivität der gebundenen radioaktiv markierten Hormon-Antikörperkomplexe war bei der Trennmethode mit 2. Antikörper höher und die untere Nachweisgrenze war bedeutend niedriger.

Die Kinetik des 2. Antikörpers ist in Abbildung 23 dargestellt. Sie ergab ein Plateau nach 1 Stunde. Dabei spielte es keine Rolle, ob das Polyethylenglykol gleichzeitig mit dem 2. Antikörper oder erst 15 Minuten vor dem Zentrifugieren zugesetzt wurde. Nach dem Zentrifugieren für 25 Minuten bei 4000 rpm und Zimmertemperatur wurde der Überstand mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt und das Sediment im Gammazähler 5 Minuten lang gemessen. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte die Vorschrift des Radioimmunoassay für antidiuretisches Hormon erstellt werden, wie sie Tabelle XVI zeigt.

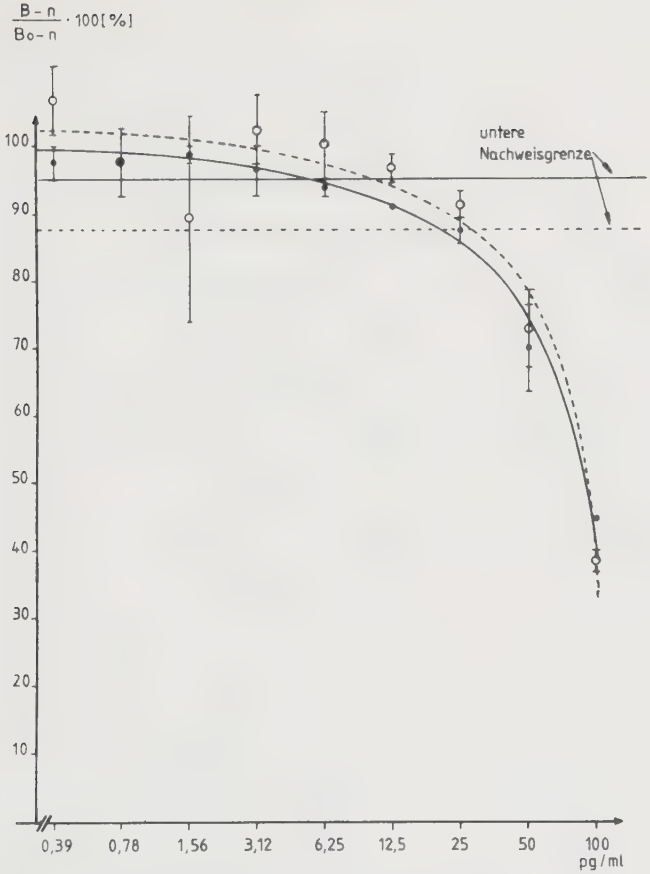


Abb.22: Trennung des gebundenen Hormons vom freien Hormon

Kurve I (gestrichelte Linie): Trennung des gebundenen Hormons vom freien Hormon mittels Gammaglobulin vom Rind und 500 µl Polyethylenglykol 25 %

Kurve II (durchgezogene Linie): Trennung des gebundenen Hormons vom freien Hormon mittels 100 µl 2. Antikörper und 500 µl Polyethylenglykol 6 %.

Die Kurven verliefen fast identisch; die untere Nachweisgrenze war bei der Trennung mit 2. Antikörper empfindlicher.

Verdünnung 1. Antikörper 1:12.500
Vorinkubation mit 1. Antikörper: 72 h
Tracerinkubation: 96 h

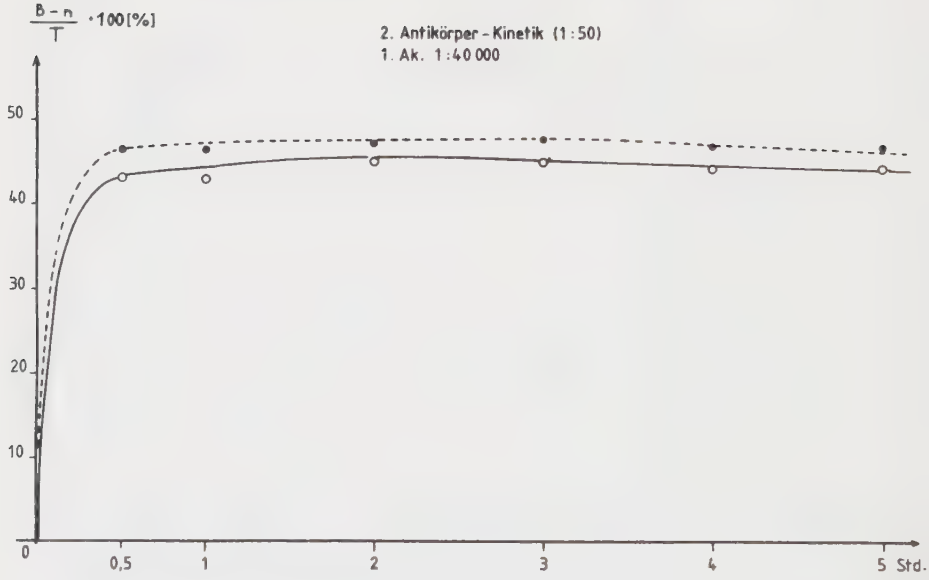


Abb.23: Kinetik des 2. Antikörpers bei Zusatz von 500 µl Polyethylenglykol (6 %) (typischer Versuch)

Kurve I (gestrichelte Linie): Vorinkubation 72 h, Inkubation 48 h, Inkubation 2. Antikörper und gleichzeitige Zugabe von PEG

Kurve II (durchgezogene Linie): Vorinkubation 72 h, Inkubation 48 h, Inkubation 2. Antikörper und Zugabe des PEG 15 Minuten vor dem Zentrifugieren.

Tabelle XIV

Vorschrift für Vasopressin-Radioimmunoassay

	B_o	Standard	n	Probe
Veronalpuffer bzw. Nullserum	300 µl		400 µl	
Standard		300 µl		
Probe				300 µl
1. Antikörper	100 µl 72 h vorinkubieren	100 µl		100 µl
ADH-Tracer	100 µl 48 h inkubieren	100 µl	100 µl	100 µl
2. Antikörper	100 µl 75 min inkubieren	100 µl	100 µl	100 µl
Polyethylenglykol 6 %	500 µl	500 µl	500 µl	500 µl

20 min zentrifugieren bei Zimmertemperatur mit 4000 rpm, Überstand aspirieren, Sediment im Gammazähler 5 min zählen

2.6.4.4 Eichkurven

Durch weitere Verdünnung des 1. Antikörpers, den wir zunächst in einer Verdünnung von 1:12.500 eingesetzt hatten, bis auf 1:80.000, konnte die Empfindlichkeit des Radioimmunoassay gesteigert werden (Abb.24).Bei der Verdünnung von 1:80.000 ergab sich eine untere Nachweisgrenze von weniger als 2 pg/ml und ein 50%-Intercept von 18 pg/ml. Weitere Verdünnungen führten zu keiner Empfindlichkeitssteigerung.

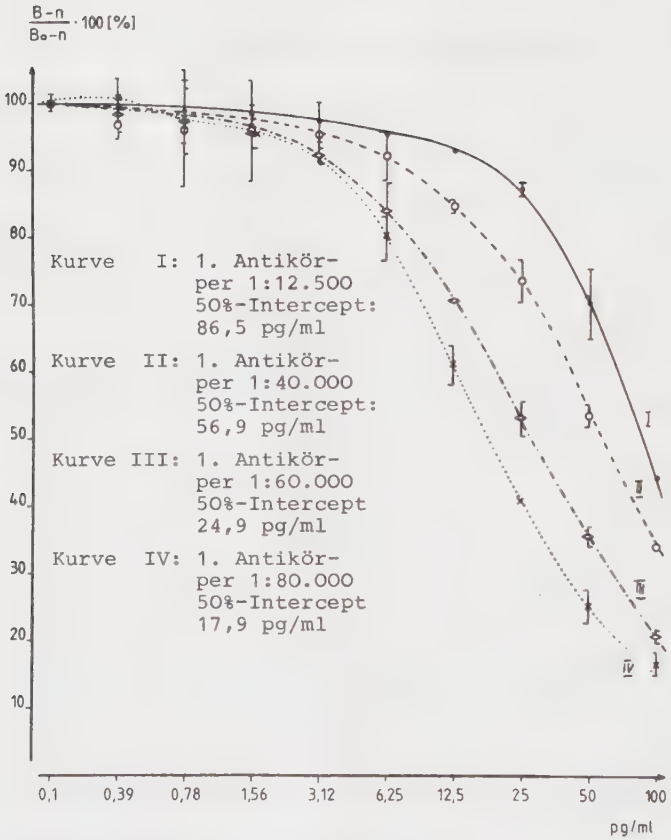


Abb.24: ADH - 1. Antikörper-Verdünnungen

Aufgrund der Extraktionsverluste, die bei der Aceton/Petrolbenzin-Extraktion ca. 30 % betrugen, kam es zu einer Erniedrigung der Bindungskapazität und zu einer Parallelverschiebung der Standardkurve nach rechts, wie Husain und Robertson ebenfalls beobachtet hatten (38, 75). Daß die Extraktion erforderlich war, sahen wir daran, daß Serum, das nicht mit Aceton/Petrolbenzin extrahiert wurde, in den von uns verwendeten Konzentrationen bis 100 pg/ml zu einer nur sehr geringen Verdrängung des Tracers

aus der Bindung mit dem Antikörper führte. Um die Verluste durch die Extraktion zu kompensieren, wäre es notwendig, jedes Mal die Wiederfindungsrate zu bestimmen und dann hochzurechnen.

Um diesen Problemen auszuweichen, bot sich an, die Standardkonzentrationen in Serum zu erstellen, in dem sich kein Vasopressin befindet oder aus dem das endogene Vasopressin extrahiert wurde, dann diese mitzuextrahieren und anhand der Verdrängung des radioaktiv markierten Hormons (= Tracer) aus der Tracer-Antikörperbindung durch die jeweilige Konzentration eine Eichkurve zu erstellen und die Konzentrationen der zu messenden Seren an dieser Eichkurve abzulesen. Abbildung 25 zeigt, daß durch die Extraktion als solche eine Einbuße der Empfindlichkeit der Kurven erfolgte. Die extrahierte Puffereichkurve und eine extrahierte Serumeichkurve, deren Serum von diabetes insipidus Patienten stammt, verlaufen nahezu identisch. Auch die Bindungsfähigkeit ist in allen 3 Kurven fast die selbe.

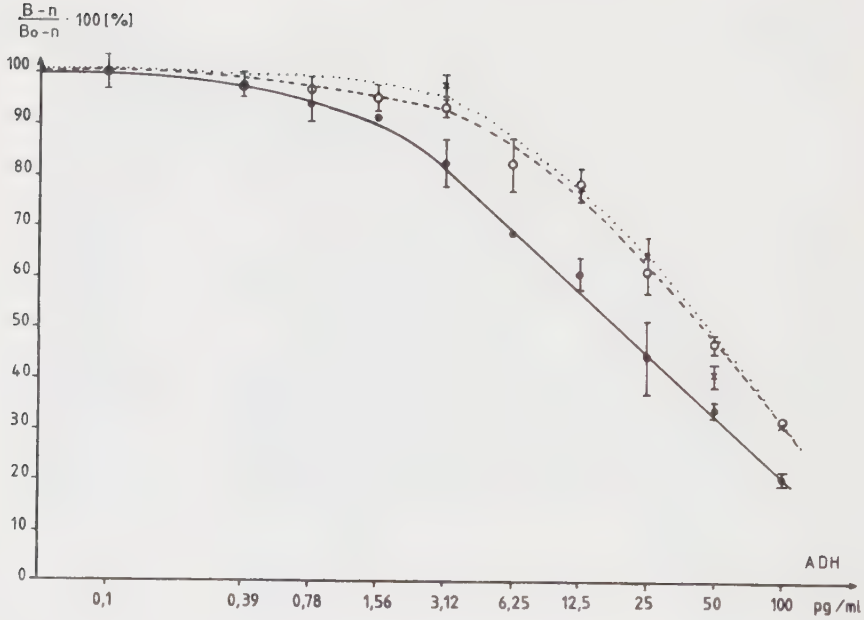


Abb. 25: Veränderung des Kurvenverlaufs durch Extraktion

Kurve I (durchgezogene Linie): unextrahierte Puffereichkurve, 50%-Intercept: 25,1 pg/ml

Kurve II (gestrichelte Linie): extrahierte Puffereichkurve, 50%-Intercept: 37,0 pg/ml

Kurve III (punktierte Linie): Eichkurve mit Serum einer diabetes insipidus Patientin erstellt, mit Aceton und Petrolbenzin extrahiert, 50%-Intercept: 43,9 pg/ml

Da aber Stalla (88) schon feststellte, daß extrahierte Puffereichkurven sich nicht immer wie extrahierte Serumeichkurven verhalten, waren wir bestrebt, ein Serum zu finden, dessen endogener ADH-Gehalt nicht nachweisbar ist.

Wie sich im Verhältnis zur Pufferkurve je eine in Aceton und in Äthanol/Petrolbenzin extrahierte Serumeichkurve verhält, kann man in Abbildung 26 erkennen. Hierbei wurde ein Serum verwendet, das, an der Pufferkurve abgelesen, etwa noch 10 pg/ml besaß. Es zeigte sich, daß mittels Aceton- und Petrolbenzinextraktion stets Eichkurven zu erstellen waren. Die Eichkurven mit Äthanolextraktion hatten oft den zweigipfeligen Verlauf wie in Abbildung 26. Vermutlich war infolge der langen Zeit des Eliminierens im Vortexevaporator über 3 Tage bei der Äthanolextraktion eine Denaturierung eingetreten, so daß die Acetonmethode sicherer erschien und dann auch angewandt wurde.

Es wurde auch untersucht, ob das Nachwaschen mit Petrolbenzin nach der Acetonextraktion unbedingt nötig ist, da alle Autoren darüber berichten, keiner aber Versuche ohne Petrolbenzin unternommen hatte (64). Die Kurven glichen manchesmal den mit Aceton und Petrolbenzin extrahierten. Oft konnte keine richtige Verdrängung des radioaktiven Hormons festgestellt werden. Vermutlich müssen die sich noch in den Extrakten befindlichen Lipide und andere Störsubstanzen, wie sie von Robertson, Hayward und Husain (34, 38, 75) beschrieben wurden, als Ursache angenommen werden.

In einem Serum, das wir gesammelt hatten und von dem wir annahmen, daß es nur geringe Mengen von Vasopressin enthalte, setzten wir exogenes Vasopressin von 15 pg/ml und 25 pg/ml ein. Mit dem gleichen Serum erstellten wir die Eichkurve und extrahierten die Proben. Es ergab sich bei 10 Proben à 15 pg/ml ein Intra-Assaykoeffizient von 11 %, bei 10 Proben à 25 pg/ml ein Intra-Assaykoeffizient von 10 %. Die Tracerwiederfindung bei Aceton und Petrolbenzin betrug bei 10 Assays 68 $\pm$ 4 % ($\bar{x} \pm SD$).

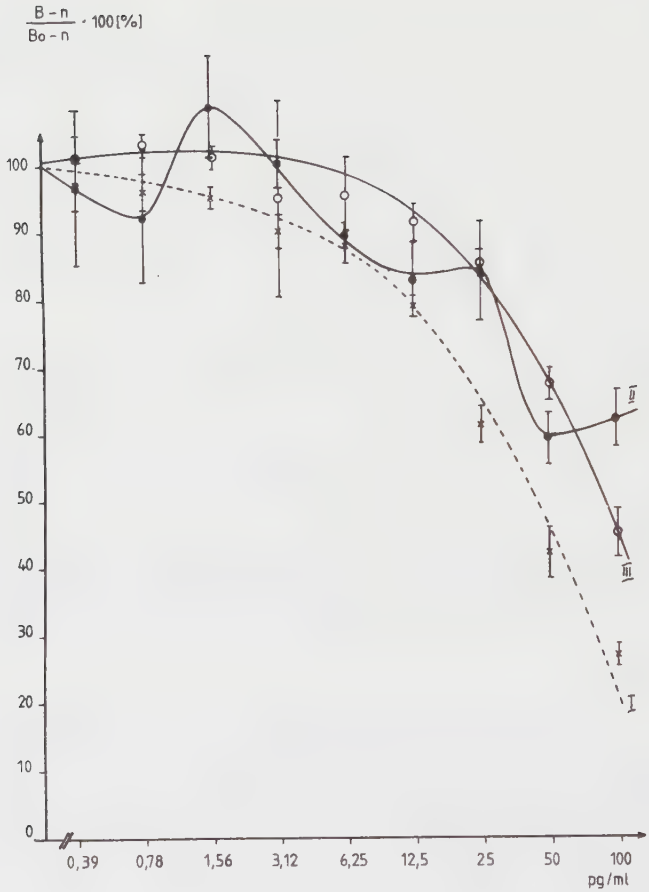


Abb.26: Eichkurve nach Extraktion mit Aceton/Petrolbenzin bzw. Äthanol

Kurve I (-----x----): unextrahierte Puffereichkurve

Kurve II (——●——): Eichkurve mit Nullserum, die mit Äthanol extrahiert wurde

Kurve III (——○——): Eichkurve mit Nullserum, die mit Aceton und Petrolbenzin extrahiert wurde

(1. Antikörper 1:40.000, 3 Tage Vorinkubation, 4 Tage Inkubation).

2.6.4.5 Nullserum

Nullserum, d.h. Serum, in dem kein ADH vorhanden ist, ist nur von Patienten mit einem totalen Diabetes insipidus zu erhalten, die nicht sehr zahlreich sind; außerdem ist es diesen Patienten kaum zuzumuten, die Vasopressin-Substitution für 24 Stunden zu unterbrechen.

Als Nullserum untersuchten wir zunächst gesammeltes Serum, da sich physiologischerweise nur geringe Vasopressinmengen im Blut befinden (68, 96). An der Pufferkurve gemessen, ergaben sich jedoch Werte zwischen 10 und 20 pg/ml. Durch mehrmaliges Auftauen und Einfrieren sowie durch langes Aufbewahren im Kühlschrank über 2 Wochen konnten niedrigere Werte gemessen werden; die Seren unserer Versuchspersonen zeigten aber als Ausgangswerte oft noch niedrigere ADH-Konzentrationen, so daß unser vermeintliches Nullserum verworfen werden mußte. Da dieses gesammelte Serum von Patienten stammte, die u.a. verschiedenen Hormonbelastungstests wie Insulinhypoglykämie-Test, LRH-Test usw. ausgesetzt waren, lassen sich diese höheren Hormonspiegel erklären. Es kann außerdem nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, daß sich irgendwelche störenden, zerfallenden Moleküle in diesem Sammelserum befunden haben (75).

Als weitere Möglichkeit, ein Nullserum zu erstellen, bot sich an, das Serum mittels Aktivkohle (Charcoal) von störenden Makrosubstanzen wie auch ADH zu extrahieren (1, 38, 88). Das Extraktionsschema ist Tabelle XV zu entnehmen.

Tabelle XV

Serum-Extraktion mit Charcoal

100 ml Serum mit 10 g Norit A

a) 12 h im Eisbad ruhen
b) 12 h inkubieren
c) 30 min rühren
d) 30 min bei 4000 rpm 4° C zentrifugieren
e) Überstand im Seitzfilter mit Stickstoffüberdruck reinigen

Durch mehrmaliges Nachreinigen mit dem Seitzfilter gelang es schließlich, ein extrahiertes Serum zu erhalten. Die Standardkurve mit diesem Serum verläuft nahezu identisch mit der Puffereichkurve (Abb.27)

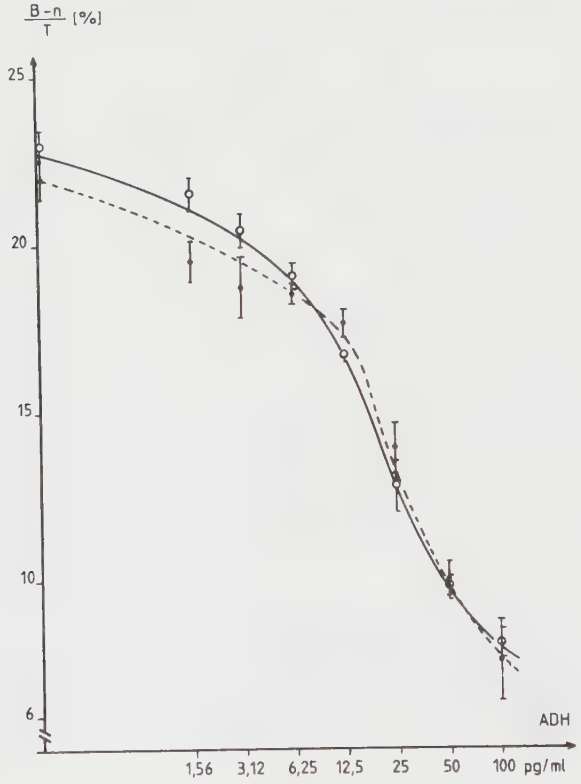


Abb.27: ADH-Eichkurven in Puffer und in "Null"-Serum

Kurve I (gestrichelte Linie): Eichkurve in Puffer erstellt

Kurve II (durchgezogene Linie): Eichkurve in Serum erstellt, dessen endogener Vasopressingehalt mit Charcoal extrahiert wurde

Beide Kurven wurden mit Aceton/Petrolbenzin extrahiert.

Wie schon Stalle (88) feststellte, ergaben sich manchesmal Diskrepanzen zwischen dem Verlauf der Puffereichkurven und dem der Charcoalserumkurven. Eine Begründung für dieses Verhalten konnte bisher noch nicht gefunden werden. Da es sich bei unseren Proben um Seren handelte, gab man dem mit Charcoal gereinigten "Nullserum" den Vorzug bei der Erstellung der Eichkurven.

In so erstellten Eichkurven ergab sich bei einem 50%-Intercept von 35 pg/ml ein Intra-Assaykoeffizient bei 8 pg/ml von 21 % (n = 7) und ein Inter-Assaykoeffizient von 18 % bei 36 pg/ml (n = 12), von 10 % bei 7 pg/ml (n = 4) und von 18 % bei 12 pg/ml (n = 4). Da zu erwarten war, daß die Probanden der Drehstuhlversuche deutliche Anstiege zeigten, genügte die Empfindlichkeit des RIA.

Die endgültige Vorschrift des Radioimmunoassay für ADH ist bereits auf S. 61 (Tab. XIV) dargestellt worden.

2.7 Statistische Methoden

Als statistische Methoden dienten uns der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung oder die Standardabweichung des Mittelwertes (SEM - standard error of the mean) sowie der Korrelationskoeffizient und der Wilcoxon-Test für unpaare Werte, der nicht als Vorbedingung eine natürliche Verteilung der Werte besitzt (7, 94). Für die statistische Signifikanz betrachteten wir im allgemeinen das 0,05-Niveau.

Zur Beurteilung der Medikamente wurde eine Rangsummenanalyse durchgeführt. Dabei wurden die Ergebnisse, die sich unter der Medikation innerhalb der einzelnen lateinischen Quadrate ergaben, miteinander verglichen. Das Medikament, das sich dabei als das beste erwies, erhielt die Platzziffer 1, das nächstbeste die Platzziffer 2 usw. Es wurde wegen der geringen Anzahl von Probanden nicht der Durchschnittswert betrachtet, da ein Ausreißer die Beurteilung zu sehr beeinflußt hätte.

3. Ergebnisse

3.1 Bestimmung der Kinetoseempfindlichkeit ohne Medikation

Unser Drehstuhlversuch wurde mit 39 männlichen Personen durchgeführt. Sie tolerierten durchschnittlich eine Drehzeit von 17,5 ± 11,6 min ($\bar{x}$ ± SD) und erreichten dabei am Ende der Drehung 26,6 ± 16,5 Kinetosepunkte ($\bar{x}$ ± SD) und eine maximale Kinetosepunktzahl von 27,3 ± 15,8 ($\bar{x}$ ± SD). Die Symptomatik reichte vom leichten Kopfschmerz bis zur ausgeprägten Übelkeit, kurz vor dem Erbrechen.

Tabelle XVI zeigt die Korrelation zwischen Drehzeit und maximalen Kinetosepunkten und den Kinetosepunkten am Ende der Drehzeit. Die Kinetosepunkte am Ende korrelierten negativ mit der ausgehaltenen Drehzeit (r = -0,6875) (p< 0,001). Durch die Einführung der korrigierten Kinetosepunktzahl, für die zur maximalen Punktzahl der Symptome für jede nicht tolerierte Drehminute ein zusätzlicher Punkt angerechnet wurde, erhöhte sich der Korrelationskoeffizient zur Drehzeit auf r = -0,89 (p< 0,001).

Tabelle XVI

Korrelationen der Kinetosepunkte mit der Drehzeit aller Versuchspersonen (n = 39)

r	KP_{end}	KP_{max}	P_{korr}	DZ
KP_{end}		0,997+	0,937+	-0,688+
KP_{max}			0,925+	-0,669+
P_{korr}				-0,894+

+ p< 0,001

(Erklärung der Abkürzungen siehe S. 72 Tab. XVII)

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Ergebnisse der Drehstuhlbelastung war es naheliegend, 3 Gruppen zu bilden:

die Gruppe der U n e m p f i n d l i c h e n , die 30 Minuten Drehzeit ausgehalten und bis zu 12 Kinetosepunkte hatten

die Gruppe der M ä ß i g e m p f i n d l i c h e n , die 30 Minuten Drehzeit ausgehalten und mehr als 12 Kinetosepunkte hatten

die Gruppe der E m p f i n d l i c h e n , die den Drehstuhlversuch vorzeitig abgebrochen haben.

Die Daten dieser 3 Gruppen sind in Tabelle XVII aufgeführt.

Die Gruppe der Unempfindlichen bestand aus 8 Probanden. Da bei diesen Versuchspersonen die Symptomatik während des Versuchs ein Maximum erreicht hatte und dann langsam zurückgegangen war, war bei ihnen die maximale Kinetosepunktzahl (6,8 $\pm$ 2,6) ($\bar{x}$ $\pm$ SD) etwas höher als die Punktzahl am Ende (5,6 $\pm$ 2,6) ($\bar{x}$ $\pm$ SD).

Die Gruppe der Mäßigempfindlichen bestand aus 8 Probanden. Sie hatten schon deutliche Zeichen von Bewegungskrankheit gezeigt. Die maximale Punktzahl (18,4 $\pm$ 5,7) ($\bar{x}$ $\pm$ SD) war ebenfalls im Durchschnitt etwas höher als die Punktzahl am Ende des Experiments (16,1 $\pm$ 7,1) ($\bar{x}$ $\pm$ SD).

Die Gruppe der Empfindlichen bestand aus 23 Probanden. Sie mußten alle aufgrund aufkommender Übelkeit den Drehstuhlversuch nach im Mittel 8,7 $\pm$ 6,2 min ($\bar{x}$ $\pm$ SD) abbrechen. Nur einer der 23 Versuchspersonen konnte länger als 18 Minuten aushalten. Die Punktzahl am Ende (37,3 $\pm$ 11,2) ($\bar{x}$ $\pm$ SD) und die maximale Punktzahl war in dieser Gruppe gleich. Im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen war hier die korrigierte Punktzahl höher als die maximale Punktzahl (Punktzahl korr. 59,2 $\pm$ 11,2) ($\bar{x}$ $\pm$ SD). Aus dieser Gruppe wurden die Versuchspersonen für die Medikamentenstudie ausgewählt.

Tabelle XVII

Kinetosekriterien der 39 Versuchspersonen

Gruppen: UE = Unempfindliche (KP ≤ 12, Drehzeit = 30 min)
ME = Mäßigempfindliche (KP > 12, Drehzeit = 30 min)
E = Empfindliche (Drehzeit < 30 min)

KP_{end} = Kinetosepunktzahl am Ende des Drehstuhlversuchs

KP_{max} = maximale Kinetosepunktzahl, die während des Experiments angegeben wurde

DZ = Zeit in min, die der Proband ausgehalten hat

P_{korr} = korrigierte Kinetosepunktzahl (= KP_{end} + (30-DZ))

	UE (≤ 12 KP) n = 8	ME (>12 KP) n = 8	E (< 30') n = 23
KP_{end}	5,6 ± 2,6	16,1 ± 7,1	37,5 ± 11,2
KP_{max}	6,75 ± 2,6	18,4 ± 5,7	37,5 ± 11,2
DZ	30,0 ± 0,0	30,0 ± 0,0	8,7 ± 6,2
P_{korr}	6,75 ± 2,6	16,1 ± 7,1	59,2 ± 11,2

(Alle Werte $\bar{x}$ ± SD)

3.2 Ergebnisse der Hormon-Analysen in den Experimenten ohne Medikation

Für die Hormon-Analysen standen Blutproben von 34 Probanden zur Verfügung; da aus der Gruppe der 23 Empfindlichen 5 Versuchspersonen nur nach Kinetosesymptomatik und anamnestischen Angaben ausgewählt worden waren, reduzierte sich die Zahl auf 18 aus der Gruppe der Empfindlichen. Die Mittelwerte und SEM der Meßergebnisse sind in Tabelle XVIII dargestellt.

Tabelle XVIII

Plasmaspiegel der 4 Hormone Prolaktin (PRL), Wachstumshormon (HGH), Cortisol und Vasopressin (ADH)

	Zeitpkt.	UE (n = 8)	ME (n = 8)	E (n = 18)
PRL µU/ml	I	152,4 ± 13,7	232,0 ± 26,1	231,7 ± 37,1
	II	135,8 ± 9,9	191,6 ± 25,8	189,2 ± 26,4
	III	236,8 ± 29,2 a,d	281,6 ± 61,1	446,1 ± 57,4 a
	IV	245,4 ± 33,2 a	232,6 ± 31,4 e	261,7 ± 28,7
HGH ng/ml	I	0,40 ± 0,11	0,52 ± 0,17	1,39 ± 0,70
	II	1,55 ± 0,78	2,23 ± 1,08	1,10 ± 0,48
	III	6,83 ± 2,30 b	6,68 ± 1,93 a	2,80 ± 0,85 b
	IV	6,04 ± 1,97 b	8,73 ± 2,62 a	5,13 ± 1,26 a
Cortisol ug/100 ml	I	14,4 ± 1,97	15,62 ± 1,64	14,9 ± 1,75
	II	14,2 ± 1,85	12,57 ± 3,1	11,4 ± 1,35
	III	15,1 ± 3,59	15,5 ± 4,5 c	17,6 ± 5,5 a
	IV	13,5 ± 2,93 f	19,0 ± 5,5 c	20,6 ± 2,7 a

	Zeitpkt.	UE + ME (n = 13)	E (n = 15)
ADH pg/ml	I	3,0 ± 0,74	3,0 ± 0,60
	II	5,9 ± 2,3	5,6 ± 2,2
	III	21,4 ± 8,9 b,g	33,5 ± 10,5 a
	IV	14,7 ± 6,8	15,4 ± 5,2 b

UE: Unempfindliche, ME: Mäßigempfindliche, E: Empfindliche

(alle Werte: $\bar{x} \pm$ SEM)

a: II→III/ II→IV (2 $p < 0,05$)

b: II→III/ II→IV (2 $p < 0,1$)

c: II→III/ II→IV (2 $p < 0,2$)

d: II→III UE/E ($p < 0,05$)

e: II→III ME/E ($p < 0,1$

f: II→IV UE/ME ($p < 0,1$)

g: II→III UE+ME/E ($p < 0,05$)

3.2.1 Prolaktin

Die Mittelwerte der Prolaktinkonzentrationen zeigten in den 3 Gruppen ein identisches Verhalten: von der ersten zur zweiten Blutentnahme fielen die Konzentrationen ab, um nach der Drehbelastung anzusteigen und zum Versuchsende auf Ausgangswerte zurückzukehren. Lediglich in der Gruppe der Unempfindlichen konnte dieser letztere Abfall nicht beobachtet werden. Diese Gruppe fiel außerdem durch niedrige Ausgangswerte auf (Abb.28).

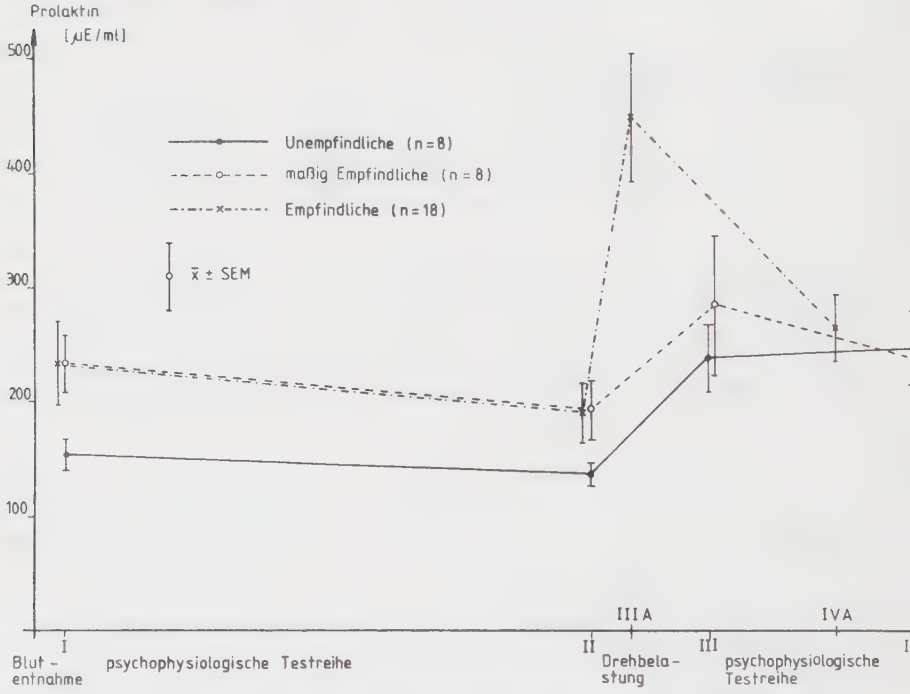


Abb.28: Verhalten der Prolaktinspiegel während des Drehstuhlversuchs in den 3 Empfindlichkeitsgruppen

(Schema der Blutentnahmen entsprechend ihrem zeitlichen Abstand)

(IIIA, IVA: 3., 4. Blutentnahme bei den Empfindlichen)

Bei der Berechnung der Korrelation des Hormonanstiegs aller Probanden während des Drehstuhlexperiments mit den Kinetosepunkten und mit der Drehzeit (Tab.XIX) fand man eine statistisch signifikante Korrelation mit den Kinetosepunkten am Ende $r = 0,43$ ($p < 0,05$) und mit den maximal erreichten Kinetosepunkten $r = 0,4288$ ($p < 0,05$). Es ergab sich jedoch eine statistisch nicht signifikante negative Korrelation der Drehdauer mit dem Prolaktinanstieg, was auf die Begrenzung auf max. 30 Drehminuten zurückgeführt wird.

In den einzelnen Empfindlichkeitsgruppen konnten deutliche Unterschiede beobachtet werden. So fand man in der Gruppe der Unempfindlichen nach der Rotation einen Anstieg von 101,0 µU/ml und in der Gruppe der Mäßigempfindlichen einen Anstieg von 90,0 µU/ml, während die Empfindlichen einen deutlichen Anstieg von 256,9 µU/ml aufwiesen. Die Anstiege in den Gruppen der Unempfindlichen und der Empfindlichen waren nach dem Student t-Test signifikant, der Anstieg der Mäßigempfindlichen erreichte nicht das 0,2-Niveau (Tab.XVIII). Bei den Unempfindlichen war zum Zeitpunkt IV, also nach der Drehung, noch einmal eine ganz geringe Zunahme festzustellen, während bei den Mäßigempfindlichen und den Empfindlichen ein deutlicher Abfall vorhanden war (Tab.XVIII). Der Anstieg des Prolaktin in der Gruppe der Unempfindlichen ($p < 0,05$) und der Mäßigempfindlichen ($p < 0,1$) bei der Drehung war signifikant niedriger als der bei den Empfindlichen.

Der Unterschied im Verhalten des Hormonanstiegs zwischen den empfindlichen Versuchspersonen und den übrigen Probanden wurde noch deutlicher, als man den Anstieg des Prolaktin im Verlauf der Drehbelastung pro Minute untersuchte: in der Gruppe der Unempfindlichen und der Mäßigempfindlichen stiegen die Prolaktinspiegel um $3,4 \pm 0,8$ µU/ml ($\bar{x} \pm$ SEM) bzw. $3,0 \pm 1,4$ µU/ml ($\bar{x} \pm$ SEM) pro Minute an, in der Gruppe der Empfindlichen nahm der Prolaktinwert um $40,4 \pm 9,8$ µU/ml ($\bar{x} \pm$ SEM) pro Minute Drehzeit zu. Der Unterschied in der Gruppe der Unempfindlichen und Mäßigempfindlichen einerseits und der Gruppe der Empfindlichen andererseits war signifikant ($p < 0,05$).

3.2.2 Wachstumshormon

Abbildung 29 zeigt das Verhalten des Wachstumshormons bei den 3 Gruppen. Die Hormonwerte nach der 1. psychophysiologischen Testreihe waren höher als zu Versuchsbeginn, jedoch ohne statistische Signifikanz. Der Anstieg der Hormonwerte während der Drehbelastung war in allen 3 Gruppen sehr deutlich. Im Gegensatz zu Prolaktin wurde auch nach der Drehung noch Wachstumshormon ausgeschüttet, so daß zum Zeitpunkt IV die Hormonspiegel um durchschnittlich 1,54 ng/ml höher lagen als unmittelbar nach Rotationsende.

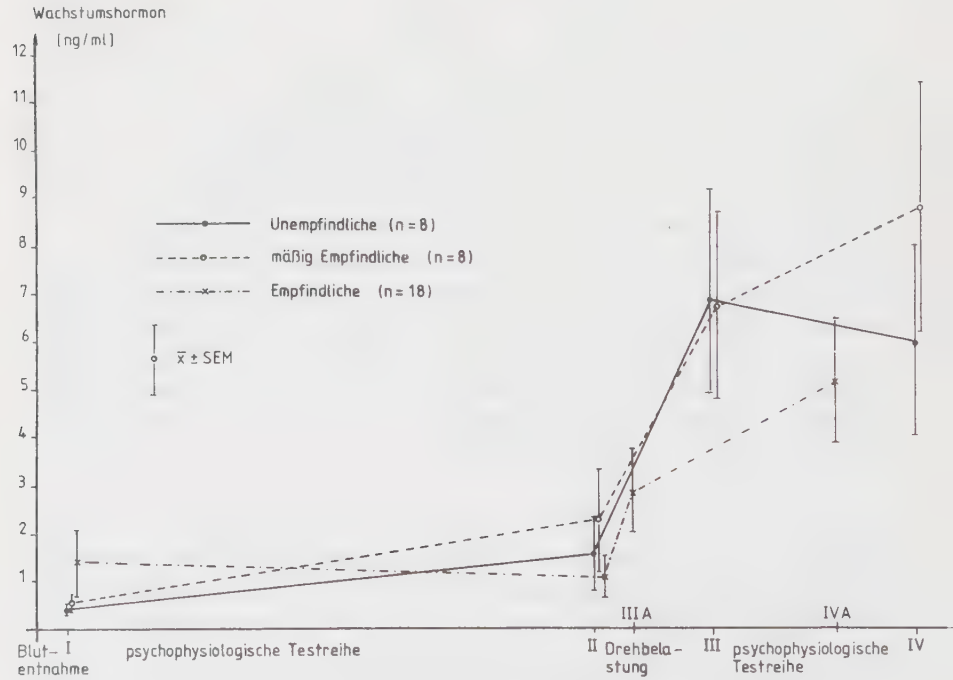


Abb.29: Verhalten der Wachstumshormonspiegel während des Drehstuhlversuchs in den 3 Empfindlichkeitsgruppen

(Schema der Blutentnahmen entsprechend ihrem zeitlichen Abstand)

(IIIA, IVA: 3., 4. Blutentnahme bei den Empfindlichen)

Der Hormonanstieg vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III stand in einem indirekten Verhältnis zu den Kinetosepunkten und in einem direkten Verhältnis zur Drehzeit, was sich durch den Korrelationskoeffizienten $r = -0{,}314$ ($p < 0{,}1$) des Hormonanstiegs mit den Kinetosepunkten und durch den Korrelationskoeffizienten $r = +0{,}33$ ($p < 0{,}1$) des Hormonanstiegs mit der Zeit belegen ließ. Die Korrelationen des Hormonanstiegs II→IV mit den anderen Parametern waren dagegen nicht von 0 verschieden (Tab.XIX).

Die Hormonwerte III und IV waren in jeder Gruppe statistisch signikant höher als die Ausgangswerte zum Zeitpunkt II ($p < 0{,}1$). Beim Vergleich des Hormonverhaltens innerhalb der 3 Gruppen, konnte man zunächst feststellen, daß das Wachstumshormon nur in den Gruppen der Unempfindlichen und der Mäßigempfindlichen nach der 1. psychophysiologischen Testreihe anstieg.Bei der Drehbelastung wurde in der Gruppe der Unempfindlichen und der Mäßigempfindlichen massiv Wachstumshormon ausgeschüttet - 5,28 ng/ml bzw. 4,45 ng/ml mehr -; bei den empfindlichen Probanden nahmen die Wachstumshormspiegel nur um 1,7 ng/ml zu. Der weitere Anstieg vom Zeitpunkt III zum Zeitpunkt IV fand sich dagegen nur bei den Mäßigempfindlichen und den Empfindlichen. Zum Zeitpunkt IV waren die Werte bei den Unempfindlichen schon wieder leicht abgefallen (Tab.XVIII).

Da die Drehzeit der Empfindlichen sehr kurz war, nahmen wir die unterschiedliche Dauer der Belastung mit in die Betrachtung auf: der absolute Anstieg während der Rotation war in der Gruppe der Unempfindlichen am höchsten. Bei der Berechnung der Hormonanstiege der 3 Gruppen vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III pro Minute, ergab sich aber bei der Gruppe der Unempfindlichen und der Mäßigempfindlichen in etwa der gleiche Wert, bei den Empfindlichen hingegen stieg das Wachstumshormon mehr als doppelt so schnell an, wobei der Unterschied innerhalb der einzelnen Gruppen allerdings nicht signifikant war. (siehe S. 78 oben).
Bei dieser Betrachtung wurde der Hormonanstieg jedes einzelnen Probanden berücksichtigt und nicht der Durchschnittswert der 3 Gruppen, wie es in Abb.29 und Tab.XVIII geschehen ist. Geht man vom Durchschnittswert der 3 Gruppen aus, ergibt sich pro Minute Drehzeit in etwa der gleiche Wert.

UE: $0{,}17 \pm 0{,}06 \frac{ng}{ml}/min \quad (\bar{x} \pm SEM)$

ME: $0{,}15 \pm 0{,}05 \frac{ng}{ml}/min \quad (\bar{x} \pm SEM)$

E: $0{,}36 \pm 0{,}24 \frac{ng}{ml}/min \quad (\bar{x} \pm SEM)$

Vom Zeitpunkt III zum Zeitpunkt IV fielen die Hormonspiegel der Unempfindlichen dagegen um $0{,}026 \frac{ng}{ml}/min$ ab, die Hormonspiegel der Mäßigempfindlichen nahmen aber um $0{,}046 \frac{ng}{ml}/min$ und die der Empfindlichen um $0{,}052 \frac{ng}{ml}/min$ zu.

3.2.3 Cortisol

Beim Cortisol fielen die Werte nach der Pause und der 1. psychophysiologischen Testreihe wie beim Prolaktin gegenüber den Ausgangswerten ab (Abb.30). Wie beim Wachstumshormon stiegen die Cortisolwerte nicht nur zum Zeitpunkt III an, sondern auch nach Beendigung des Drehexperiments wurde noch weiter Cortisol ausgeschüttet.

Die Korrelation der maximal erreichten Kinetosepunkte mit dem Cortisolanstieg zum Zeitpunkt III, verglichen mit dem Hormonspiegel zum Zeitpunkt II, erreichte mit r = 304 das 0,1-Niveau. Auch der Hormonanstieg vom Zeitpunkt IV, verglichen mit dem Hormonspiegel zum Zeitpunkt II, korrelierte positiv mit den Kinetosepunkten am Ende der Drehzeit und den maximal erreichten Kinetosepunkten ($p < 0{,}05$). Die Korrelation zwischen dem Cortisolanstieg II → III und II→IV mit der Drehzeit ergab r = 0,0 bzw. 0,2055 ($p > 0{,}1$) (Tab.XIX).

Die Hormonspiegel der Unempfindlichen fielen nach Beendigung der 1. psychophysiologischen Testreihe nur leicht ab, stiegen dann unmittelbar während der Rotation um lediglich 0,9 µg/dl an und sanken zum Zeitpunkt IV um 1,6 µg/dl auf einen Wert ab, der sogar niedriger war als der Ausgangswert. Die Hormonspiegel der Mäßigempfindlichen erreichten zum Zeitpunkt III nach dem Abfall um 3 µg/dl zum Zeitpunkt II wieder den Wert, der zu Versuchsbeginn gemessen worden war und stiegen dann zum Zeitpunkt IV um weitere 3,5 µg/dl auf 19,0 µg/dl. Bei den Empfindlichen fielen die Hormon-

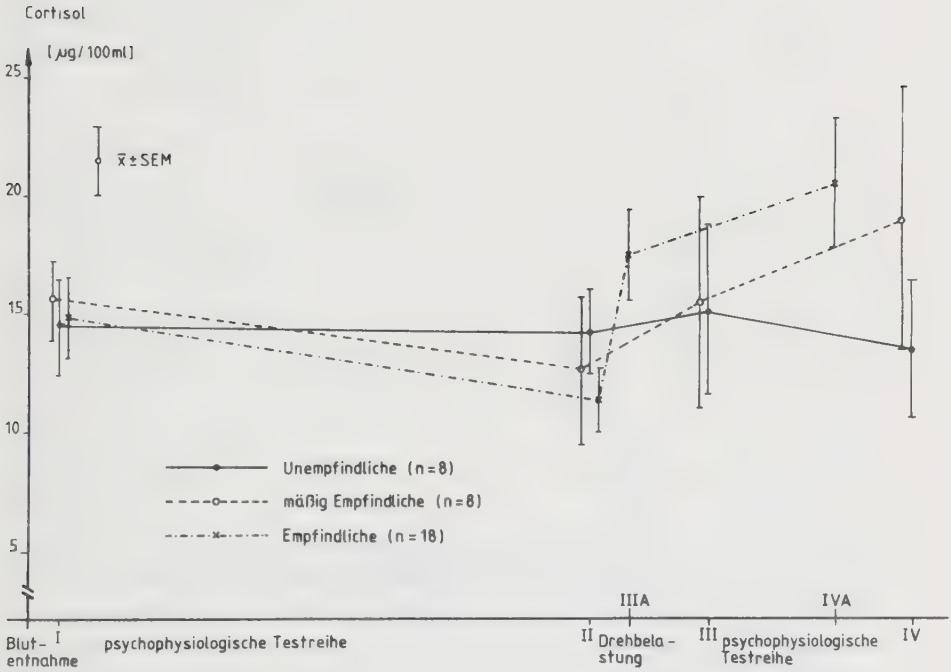


Abb.30: Verhalten der Cortisolspiegel während des Drehstuhlversuchs in den 3 Empfindlichkeitsgruppen

(Schema der Blutentnahmen entsprechend ihrem zeitlichen Abstand)

(IIIA, IVA: 3., 4. Blutentnahme bei den Empfindlichen)

spiegel ebenfalls zum Zeitpunkt II gegenüber dem Ausgangswert - hier um 3,5 µg/dl -, um dann im Verlauf der Drehbelastung um 6,2 µg/dl auf 17,6 µg/dl anzusteigen. Zum Zeitpunkt IV hatte der Cortisolwert noch einmal um 3 µg/dl auf 20,6 µg/dl zugenommen. Die Ausschüttung von Cortisol war in der Gruppe der Unempfindlichen vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt IV signifikant geringer als in der Gruppe der Mäßigempfindlichen und Empfindlichen (Abb.30).

Aufgrund der starken Streuung der Einzelwerte und der geringen unterschiedlichen Mittelwerte wurde hier auch die Drehzeit mitberücksichtigt. Die Geschwindigkeit der Änderung der Plasmaspiegel ergab eine klare Trennung der 3 Gruppen: in der Gruppe der Unempfindlichen stieg der Cortisolspiegel nur um 0,03 $\pm$ 0,10 µg/dl ($\bar{x} \pm$ SEM) pro Minute, in der Gruppe der Mäßigempfindlichen um 0,10 $\pm$ 0,05 µg/dl ($\bar{x} \pm$ SEM) pro Minute und in der Gruppe der Empfindlichen um 0,36 $\pm$ 0,27 µg/dl ($\bar{x} \pm$ SEM) pro Minute Drehzeit.

3.2.4 Antidiuretisches Hormon

Da bei der Messung des Vasopressin Proben von nur 28 Kandidaten zur Verfügung standen, und die Anzahl der Probanden in der Gruppe der Unempfindlichen und der Mäßigempfindlichen für statistische Auswertungen jeweils sehr klein geworden wäre, faßten wir die Ergebnisse der Versuchspersonen dieser beiden Gruppen zusammen (n = 13) und verglichen sie mit denen der Empfindlichen (n = 15).

Die Hormonspiegel nahmen bei den meisten Probanden zwischen dem Zeitpunkt II unmittelbar vor der Drehung und dem Zeitpunkt III nach Stopp des Drehstuhls deutlich zu (Abb.31).

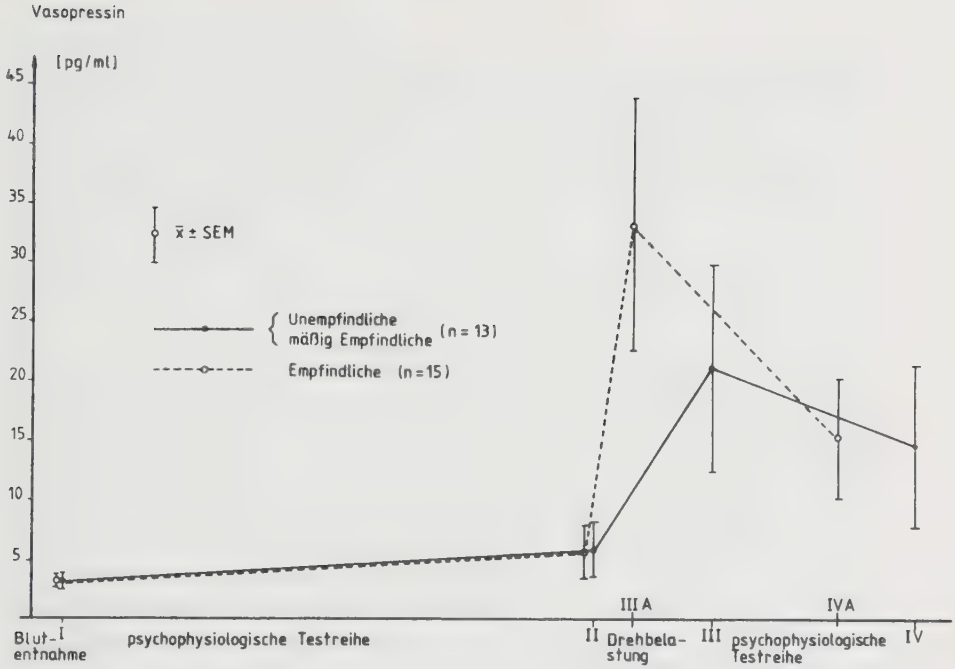


Abb.31: Verhalten der Vasopressinspiegel während des Drehstuhlversuchs in den 3 Empfindlichkeitsgruppen

(Schema der Blutentnahmen entsprechend ihrem zeitlichen Abstand)

(IIIA, IVA: 3., 4. Blutentnahme bei den Empfindlichen)

Bei den unempfindlichen und mäßigempfindlichen Versuchspersonen stieg Vasopressin in den 30 Minuten Drehzeit um 15,5 pg/ml auf 21,4 pg/ml an, bei den empfindlichen in durchschnittlich 10,1 Minuten um 27,8 pg/ml auf 33,4 pg/ml (Abb.31). Bemerkenswert war eine vermehrte Hormonausschüttung von 4 Probanden aus der Gruppe der Unempfindlichen und Mäßigempfindlichen, obwohl sie subjektiv keine oder nur eine geringe Kinetosesymptomatik angegeben hatten.

Wie bei Wachstumshormon war auch bei antidiuretischem Hormon bei den Probanden in beiden Gruppen zwischen der 1. Blutentnahme, also nach der 1. psychophysiologischen Testreihe, ein Anstieg (von jeweils 2,7 pg/ml im Durchschnitt) zu beobachten. Zwischen den Kinetosepunkten bzw. der Drehzeit ließ sich keine Korrelation mit dem Hormonanstieg errechnen. Nach der 2. psychophysiologischen Testserie zum Zeitpunkt IV waren die Hormonspiegel in beiden Gruppen in etwa auf die Werte abgesunken, die sie unmittelbar vor dem Drehstuhlversuch aufgewiesen hatten.

Die Unterschiede der Hormonanstiege vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III waren in beiden Gruppen nach dem Student t-Test statistisch signifikant. Der Hormonanstieg bei der Gruppe der Unempfindlichen und Mäßigempfindlichen war dabei nach dem Wilcoxon-Test gegenüber dem der Empfindlichen auf dem 0,05-Niveau signifikant niedriger. Der durchschnittliche Anstieg pro Minute während der Drehperiode betrug dabei bei den Unempfindlichen und den Mäßigempfindlichen 0,54 $\pm$ 0,31 pg/ml ($\bar{x} \pm$ SEM), bei den Empfindlichen in den durchschnittlich ausgehaltenen 10,1 Minuten 4,0 $\pm$ 2,25 pg/ml ($\bar{x} \pm$ SEM).

Tabelle XIX zeigt die Korrelation der Hormonantwort aller Probanden (n = 34) mit den Kinetosekriterien.

Tabelle XIX

Beziehung der Hormonantwort mit den Kinetosepunkten und der Drehzeit

	r	KP_{end}	KP_{max}	DZ
PRL	II → III	0,43*	0,4288*	-0,285
PRL	II → IV	0,04	0,0	0,210
HGH	II → III	-0,314+	-0,2988+	0,33+
HGH	II → IV	-0,09		0,226
Cortisol	II → III	0,22	0,30369+	0,0
Cortisol	II → IV	0,347*	0,3598*	-0,2055
ADH	II → III	0,0	0,09	0,05
ADH	II → IV	0,0	0,0	0,0

* $p < 0,05$

\+ $p < 0,1$

3.3 Medikamentenwirkung

Durch die Medikamente sollte eine Verbesserung der subjektiven Kinetosesymptomatik erreicht werden. Außerdem interessierte in diesem Zusammenhang, ob etwaige geringere Kinetosesymptome auch mit einem Hormonverhalten, das dem der Gruppe der Unempfindlichen nahekam, einhergehen.

3.3.1 Medikamentenwirkung auf Kinetosepunkte und Drehzeit

a) Wirkung Placebo im Vergleich zur Serie ohne Medikamente

Die subjektive Kinetosesymptomatik wurde anhand der Kinetosepunkte und der tolerierten Drehzeit bewertet. In der Tabelle XX sind die Kinetosepunkte am Ende der Rotation, die maximal erreichten Kinetosepunkte, die Drehzeit und die sich aus Kinetosepunkten am Ende der Rotation und der Drehzeit errechneten korrigierten Kinetosepunkte aufgezeichnet, die in der Serie ohne Medikamente ("NIL"-Serie) und der Serie mit der Placebomedikation gemessen wurden. In beiden Serien wurden nur die Daten der 18 Versuchspersonen berücksichtigt, die auch an den Medikamentenversuchen beteiligt waren, d.h. ausschließlich Versuchspersonen aus der Gruppe der Mäßigempfindlichen und der Empfindlichen.

Tabelle XX

Kinetosepunktzahl am Ende der Rotation (KP_{end}), maximale Kinetosepunktzahl (KP_{max}), Drehzeit (DZ) und korrigierte Kinetosepunkte (P_{korr}) der Serie ohne Medikamente im Vergleich zu Placebo ($\bar{x} \pm SD$).

	Serie ohne Medikamente (n = 18)	bei Placeboeinnahme (n = 18)
KP_{end}	34,0 ± 11,4	23,6 ± 16,2
KP_{max}	34,1 ± 11,3	26,6 ± 13,7
DZ	11,6 ± 9,1	20,0 ± 11,3
P_{korr}	52,9 ± 15,8	33,0 ± 26,8

$P_{korr} = KP_{end} + (30 - DZ)$

Durch die Einnahme des Placebopräparates kam es zu einer signifikanten Verringerung ($p < 0,05$) der Kinetosepunkte am Ende und der maximalen Kinetosepunkte gegenüber den Ergebnissen in der "NIL"-Serie. Im Durchschnitt lag die Zahl der Kinetosepunkte am Ende der Drehung um 10,4 Punkte niedriger, die der maximal angegebenen Kinetosepunkte um 7,5 niedriger als im vorausgegangenen Versuch ohne Medikamentengabe. Auch tolerierten die 18 Probanden eine um 8,4 Minuten längere Drehzeit von 20 $\pm$ 11,3 min ($\bar{x} \pm SD$).

Da die korrigierten Kinetosepunkte eine Kombination aus Kinetosepunkte am Ende der Rotation und der Drehzeit darstellten, war auch der Wert der korrigierten Kinetosepunkte unter dem Einfluß des Placebo wesentlich niedriger als im "NIL"-Versuch (33 $\pm$ 26,8 gegenüber 52,9 $\pm$ 15,8 , $\bar{x} \pm SD$).

b) Wirkung Medikamente im Vergleich zur Placebomedikation

Die Wirkung der Medikamente auf Kinetosepunkte und Drehzeit im Vergleich zur Placebomedikation ist in Tabelle XXI dargestellt. Die Kinetosepunktzahl am Ende, die Drehzeit und folglich auch die korrigierten Kinetosepunkte, die unter dem Einfluß der Medikamente bzw. des Placebo erreicht wurden, zeigten dabei eine große Streubreite und individuelle Variabilität.

Zur Beurteilung der Medikamente wurde, wie in 2.7 beschrieben, eine Rangsummenanalyse durchgeführt. Es wurden dabei nicht die durchschnittlichen Punktwerte, die bei der Einnahme der verschiedenen Medikamente jeweils erreicht wurden, miteinander verglichen, sondern die korrigierten Kinetosepunktzahlen, die jeder einzelne Proband erzielt hatte, miteinander. Anhand dieser Ergebnisse wurde dem Placebo bzw. dem Medikament eine Platzziffer zugeordnet.

Tabelle XXI

Ergebnisse der Medikamentengabe: Kinetosepunktzahl am Ende (KP_{end}) der Drehzeit (DZ) und korrigierte Kinetosepunkte (P_{korr}) in den 4 lateinischen Quadraten. (Alle Werte sind Mittelwerte)

1. lateinisches Quadrat, n = 4

Medikament	KP_{end}	DZ	P_{korr}	Platzzif.
Promethazin + Ephedrin	20,25 ± 22,9	23,0 ± 14,0	27,25 ± 36,3	1
Meclizin	20,25 ± 20,0	23,75 ± 12,5	26,5 ± 29,5	2
Placebo	20,25 ± 18,6	26,0 ± 8,0	24,25 ± 25,7	3
Scopolamin oral	34,0 ± 16,8	21,5 ± 6,6	42,5 ± 22,0	4

2. lateinisches Quadrat, n = 4

Medikament				
Rodavan®	22,75 ± 18,8	23,0 ± 11,5	29,75 ± 29,7	1
Dimenhydrinat	23,3 ± 21,9	17,5 ± 13,7	35,75 ± 35,1	1
Metoclopramid	32,25 ± 11,0	15,0 ± 10,4	47,25 ± 19,0	3
Placebo	35,5 ± 14,1	10,5 ± 13,1	55,0 ± 27,0	4

3. lateinisches Quadrat, n = 5

Medikament				
Scopolamin oral	17,2 ± 9,9	26,6 ± 9,8	21,6 ± 17,1	1
Promethazin + Ephedrin	17,8 ± 15,8	26,6 ± 7,6	21,2 ± 22,7	2
Placebo	17,2 ± 15,6	25,2 ± 10,7	22,0 ± 26,1	3
Meclizin + Ephedrin	19,8 ± 16,0	21,6 ± 11,7	28,2 ± 27,0	4
Scopolamin TTS	31,8 ± 17,0	17,6 ± 12,6	44,2 ± 29,3	5

4. lateinisches Quadrat, n = 5

Medikament				
Scopolamin oral	15,4 ± 17,0	26,2 ± 7,4	19,2 ± 22,8	1
Dimenhydrinat	18,6 ± 23,3	22,4 ± 10,5	26,2 ± 32,5	2
Placebo	23,2 ± 16,3	19,8 ± 9,7	33,4 ± 24,9	3
Cinnarizin	21,0 ± 25,4	21,8 ± 11,4	29,2 ± 36,0	4
Scopolamin TTS	25,6 ± 23,1	21,0 ± 9,9	38,6 ± 35,7	5

($\bar{x}$ ± SD) Die Platzziffern entsprechen nicht den durchschnittlich erzielten Kinetosepunkten; es wurden vielmehr die Medikamente je Proband untereinander verglichen.

Im 1. lateinischen Quadrat war durch die Medikamente Meclizin, Promethazin mit Ephedrin und das Placebopräparat eine deutliche Minderung der subjektiven Kinetosesymptome bei etwa gleicher Drehzeit gegenüber denen in der "NIL"-Serie festzustellen. Nur die Kinetosepunktzahl unter oralem Scopolamin lag 15 - 18 Punkte über der bei den anderen 3 Medikationen. Außerdem hatten 3 der Versuchspersonen bei Einnahme von Scopolamin das Experiment vorher abbrechen müssen, während nur jeweils 1 Versuchsperson den Drehstuhl unter dem Einfluß von Meclizin, Promethazin mit Ephedrin oder dem Placebopräparat anhalten ließ.
Da die Mehrzahl der Probanden unter der Einnahme von Promethazin mit Ephedrin die geringste korrigierte Kinetosepunktzahl aufwies, erhielt dieses Präparat die Platzziffer 1; da bei Einnahme von Placebo bei 2 Probanden eine geringere Kinetosesymptomatik aufgetreten war und die korrigierte Kinetosepunktzahl bei den beiden Versuchspersonen nur geringfügig höher war als bei der Gabe von Meclizin, erhielt Placebo die Platzziffer 2. Meclizin wurde als drittbestes Medikament eingestuft, da 3 der 4 Versuchspersonen nach Einnahme dieses Medikamentes wesentlich weniger Kinetosepunkte aufgewiesen hatten als bei der Einnahme von oralem Scopolamin.

Im 2. lateinischen Quadrat waren alle 3 Medikamente wirksamer als das Placebo. Bei Einnahme von Rodavan® und Dimenhydrinat hatten 3 der 4 Probanden weniger Kinetosepunkte angegeben und sich auch länger drehen lassen als unter Placebogabe und Einnahme von Metoclopramid (17,5 min bzw. 23 min gegenüber 10,5 min bzw. 15,0 min). Unter der Gabe von Metoclopramid hatten 2 der Probanden weniger korrigierte Kinetosepunkte als bei Placebomedikation, 1 Versuchsperson hatte keine Veränderung gezeigt und 1 wies eine Zunahme der Kinetosesymptome auf. Also erhielten Rodavan® und Dimenhydrinat die Platzziffer 1, Metoclopramid die Platzziffer 3 und Placebo die Platzziffer 4.

Im 3. lateinischen Quadrat kam es unter dem Einfluß von oralem Scopolamin, Promethazin mit Ephedrin und Placebo zu einer eindeutig geringeren Kinetosesymptomatik bei längerer Drehzeit als unter Meclizin mit Ephedrin und transdermal ap-

pliziertem Scopolamin. Bei der Einnahme von oralem Scopolamin wurden bei den meisten Probanden etwas weniger Kinetosepunkte bei etwa gleicher Drehzeit als bei Einnahme von Promethazin mit Ephedrin sowie Placebo angegeben, so daß orales Scopolamin die Platzziffer 1 erhielt, Promethazin mit Ephedrin Platzziffer 2 und Placebo Platzziffer 3.
Unter Meclizin mit Ephedrin hatten sich 2 der 5 Probanden weniger als 30 Minuten lang drehen lassen, unter oralem Scopolamin, Promethazin mit Ephedrin und Placebo hingegen hatte nur jeweils 1 Versuchsperson vorzeitig abgebrochen. Diese 2 Probanden hatten dabei auch noch 2 Kinetosepunkte im Durchschnitt mehr angegeben.
Nach Applikation des transdermalen Scopolamin waren bei allen 5 Probanden bei einer durchschnittlich um 8 Minuten kürzeren Drehzeit mehr Kinetosesymptome aufgetreten als nach Einnahme der übrigen 4 Medikamente, so daß transdermales Scopolamin die Platzziffer 5, Meclizin mit Ephedrin die Platzziffer 4 erhielt.

Unter der Gabe von oralem Scopolamin hatten die Probanden des 4. lateinischen Quadrats eine deutliche Besserung gegenüber Placebo und den übrigen 3 Medikamenten aufgewiesen. Die Unterschiede der 5 Versuchspersonen bewegten sich allerdings, mit Ausnahme der Werte unter oralem Scopolamin, in relativ engen Grenzen. Bei Einnahme von Cinnarizin gaben 3 der 5 Probanden bei kürzerer Drehzeit eine etwas größere Kinetosesymptomatik an als bei der Einnahme von Placebo und Dimenhydrinat. Unter dem Einfluß von Dimenhydrinat lag die korrigierte Kinetosepunktzahl im Durchschnitt unter der, die bei Placebo und Cinnarizin und nach Applikation von TTS Scopolamin errechnet wurde. Bei TTS Scopolamin kam es zur ausgeprägtesten Kinetosesymptomatik fast aller Versuchspersonen innerhalb des 4. lateinischen Quadrats und den höchsten Werten der korrigierten Kinetosepunkte aller 4 Medikamente und des Placebo. Somit erhielt orales Scopolamin Platzziffer 1, Dimenhydrinat Platzziffer 2, Placebo Platzziffer 3, Cinnarizin Platzziffer 4 und TTS Scopolamin Platzziffer 5.

3.3.2 Medikamentenwirkung auf die Hormonantworten

Bei der Untersuchung der Medikamentenwirkung auf die Hormonanstiege war es notwendig, den tatsächlichen Medikamenteneffekt von dem der Adaptation und Gewöhnung zu trennen. Daher wurde zunächst die Wirkung des Placebo im Vergleich zur 1. Serie ohne Medikamente sehr genau beobachtet. Die Beurteilung der Güte der Medikamente erfolgte ausschließlich im Vergleich zu den Ergebnissen bei Placeboeinnahme. Analog der Beurteilung über die Wirkung der Medikamente auf eine geringere korrigierte Kinetosepunktzahl, wurde der Hormonanstieg unter den einzelnen Medikamenten sowie der Placebomedikation danach bemessen, je mehr die Hormonantwort auf den Kinetosereiz der der Unempfindlichen glich, d.h. ob von Prolaktin, Cortisol und antidiuretischem Hormon während der Drehbelastung wenig Hormon ausgeschüttet wurde und ob beim Wachstumshormon ein hoher Anstieg des Hormons unmittelbar nach der Rotation zu beobachten war, jedoch kein Anstieg der Hormone Wachstumshormon und Cortisol zwischen Zeitpunkt III und Zeitpunkt IV.

3.3.2.1 Wirkung der Placebomedikation auf die Hormonantworten

a) Prolaktin

Während es in der sog. "NIL"-Serie nach der 1. psychophysiologischen Testreihe bei fast allen der 13 Probanden zu einem leichten Abfall der Prolaktinspiegel gekommen war, stiegen jetzt im Durchschnitt die Prolaktinspiegel um 46 µU/ml (Tab.XXII) an. Die Ausgangswerte zu Beginn des Versuchs und auch die Werte kurz vor Beginn des eigentlichen Drehens lagen bei Placebogabe um ca. 100 µU/ml höher als in der "NIL"-Serie, was aber im Bereich der physiologischen Streubreite liegt.

Während des Drehversuchs wurden unter Placebogabe nur 220 µU/ml mehr ausgeschüttet gegenüber 253 µU/ml mehr im "NIL"-Versuch. Von den 13 Probanden wurde nur bei 7 ein Anstieg unter Placeboeinnahme beobachtet, bei 4 Probanden war dieser Anstieg jedoch so ausgeprägt, daß die Differenz nur minimal war. Bei der Berechnung des

Anstiegs der Plasmaprolaktinkonzentration in Prozent des Ausgangswertes, ergab sich in der Placebogruppe ein Anstieg von nur 64 % verglichen mit 136 % in der "NIL"-Serie, was ebenfalls auf eine geringere Prolaktin-Ausschüttung hinwies. Auch der Anstieg pro Minute betrug unter der Placeboeinnahme nur 16 µU/ml, während in der "NIL"-Serie Prolaktin noch mit 29,4 µU/ml angestiegen war.

Bei der Untersuchung, inwieweit sich der Anstieg von Prolaktin bei der Drehbelastung der Serie ohne Medikamente mit Placeboeinnahme reproduzieren ließ, erhielt man eine Korrelation von r = 0,13, die damit nicht das 0,2-Signifikanz-Niveau erreichte.

b) Wachstumshormon

Die 13 Versuchspersonen, von denen wir in der Serie ohne Medikamente Blutproben erhalten hatten, zeigten bei Placeboeinnahme ebenfalls eine Zunahme der Wachstumshormonspiegel unmittelbar nach der Rotation (Δ II → III: 2,43 ng/ml) (Tab.XXII) und nochmals einen Anstieg zum Zeitpunkt IV um 0,40 ng/ml. In der "NIL"-Serie waren die Anstiege mit 3,1 ng/ml bzw. 1,8 ng/ml wesentlich ausgeprägter gewesen. Bei 10 der 13 Probanden war das Wachstumshormon unter der Placeboeinnahme weniger stark angestiegen als während der 1. Versuchsreihe ohne Medikamente. Wachstumshormon nahm auch vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III nach Placeboeinnahme nur um 0,12 ng/ml pro Minute Drehzeit im Gegensatz zu 0,48 ng/ml pro Minute in der Serie ohne Medikamente zu.

Bei der Korrelation der Hormonanstiege vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III und vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt IV bei der "NIL"-Serie und bei Placeboeinnahme ließ sich eine Korrelation von 0,294 vom Zeitpunkt II bis zum Zeitpunkt III, und eine auf dem 0,05-Niveau statistisch signifikante Korrelation von 0,670 vom Zeitpunkt II bis zum Zeitpunkt IV errechnen (Tab.XXIII).

c) Cortisol

Von den 13 Probanden, die sowohl an den "NIL"-Versuchen wie an den Medikamenten-Versuchen teilgenommen hatten, hatten 12 in der "NIL"-Serie einen deutlichen Anstieg des Cortisol zum Zeitpunkt III und nochmals zum Zeitpunkt IV. Die Cortisolwerte waren während der 1. psychophysiologischen Testreihe gegenüber den Werten zu Beginn des Versuchstages um 2,19 µg/dl gefallen. Ein ähnliches Verhalten zeigten die 13 Probanden bei den Placeboversuchen (Tab.XXII). Hier betrug der durchschnittliche Abfall des Cortisolspiegels vom Zeitpunkt I zum Zeitpunkt II sogar 3,14 µg/dl. In der Placeboreihe zeigten 10 der 13 Testpersonen einen Anstieg zum Zeitpunkt III gegenüber dem Zeitpunkt II, wobei 8, d.h. mehr als die Hälfte der Probanden, sogar einen höheren Anstieg zu verzeichnen hatten als in der "NIL"-Serie. Der Cortisolspiegel betrug in der Placeboreihe zum Zeitpunkt III 18,36 µg/dl gegenüber 16,1 µg/dl in der "NIL"-Serie bei einem Ausgangswert zum Zeitpunkt II von 9,5 µg/dl unter Placebo bzw. 10,7 µg/dl in der "NIL"-Serie. 45 Minuten nach Versuchsende waren die Werte im Gegensatz zu den Ergebnissen der 1. Serie ohne Medikamenteneinnahme, der "NIL"-Serie, um 2,0 µg/dl auf 16,40 µg/dl abgefallen. Der Anstieg von Cortisol pro Minute war während der Drehbelastung unter Placebogabe wie in der "NIL"-Serie der selbe. Der prozentuale Anstieg in der "NIL"-Serie betrug vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III 50 % und vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt IV 79 %, in der Placebogruppe vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III 82 % bzw. vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt IV 63 %.

Der Anstieg vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III in der "NIL"-Serie und bei Placebogabe ergab eine Korrelation von r = 0,49 (signifikant auf dem 0,1-Niveau), der vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt IV eine Korrelation von r = 0,6376 (signifikant auf dem 0,05-Niveau, Tab.XXIII).

d) Antidiuretisches Hormon

Waren bei Prolaktin und Wachstumshormon durch die Wiederholung des Drehstuhlversuchs bei Placeboeinnahme gegenüber der Serie ohne

Medikamente im Durchschnitt geringere Hormonmengen ausgeschüttet worden, so stiegen die Vasopressinspiegel während der Rotation in der Placebogruppe (n = 12) gegenüber denen in der "NIL"-Serie noch einmal um 7,4 pg/ml auf 46 pg/ml an. Die Hormonwerte zum Zeitpunkt I und Zeitpunkt II waren gegenüber denen in der "NIL"-Serie um 3 - 4 pg/ml erhöht, ohne daß dieser Unterschied statistisch signifikant war. Zum Zeitpunkt IV waren die Hormonspiegel in der Placebogruppe und in der "NIL"-Serie auf 16,0 pg/ml bzw. 20 pg/ml gefallen (Tab.XXII).

Von den 12 Versuchspersonen, von denen die Vasopressinspiegel unter der Placebogabe und im Verlauf des Versuchs ohne Medikamente gemessen werden konnten, war bei der Hälfte der Anstieg des Vasopressin unter der Placebogabe während der Rotation höher als im sog. "NIL"-Versuch. Pro Minute Drehzeit wurde jedoch im Durchschnitt weniger antidiuretisches Hormon nach Placeboeinnahme ausgeschüttet als im Versuch ohne Medikamente (2,8 pg/ml pro Minute gegenüber 4,0 pg/ml pro Minute).

Daß dieses Ausschüttungsmuster bei den 12 Versuchspersonen, von denen wir Serum sowohl in der "NIL"-Serie als auch bei Placeboeinnahme erhalten hatten, ähnlich war, zeigte die statistisch signifikante Korrelation (r = 0,634) des Anstiegs vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III (Tab.XXIII).

Tabelle XXII

Hormonspiegel unter Placebogabe im Vergleich zur Serie ohne Medikamente ("NIL"-Serie) ($\bar{x} \pm SEM$)

Serie ohne Medikamente		$\frac{\Delta c}{\Delta t}$	bei Placeboeinnahme		$\frac{\Delta c}{\Delta t}$
PRL	µU/ml	(n = 13)	PRL	µU/ml	(n = 13)
I	210,6 ± 24,4		I	301,5 ± 54,6	
II	186,2 ± 31,8	29,4 ± 7,4 $\frac{\mu U}{ml}$/min	II	347,3 ± 54,7	16,0 ± 6,7 $\frac{\mu U}{ml}$/min
III	439,2 ± 58,3		III	567,2 ± 162,1	
IV	250,7 ± 20,1		IV	442,0 ± 152,8	
HGH	ng/ml	(n = 13)	HGH	ng/ml	(n = 13)
I	1,8 ± 0,9		I	1,14 ± 0,6	
II	1,3 ± 0,6	0,23 ± 0,12 $\frac{ng}{ml}$/min	II	0,60 ± 0,1	0,12 ± 0,05 $\frac{ng}{ml}$/min
III	4,4 ± 1,1		III	3,0 ± 0,9	
IV	6,2 ± 1,7		IV	3,4 ± 1,1	
Cortisol µg/dl		(n = 13)	Cortisol µg/dl		(n = 13)
I	13,0 ± 1,1		I	13,2 ± 1,8	
II	10,7 ± 1,4	0,28 ± 0,17 $\frac{\mu g}{dl}$/min	II	9,5 ± 1,0	0,27 ± 0,22 $\frac{\mu g}{ml}$/min
III	16,1 ± 1,7		III	18,4 ± 3,1	
IV	19,2 ± 2,7		IV	16,4 ± 2,1	
ADH	pg/ml	(n = 12)	ADH	pg/ml	(n = 12)
I	3,7 ± 0,7		I	6,8 ± 2,3	
II	6,8 ± 2,5	4,0 ± 2,4 $\frac{pg}{ml}$/min	II	10,5 ± 3,4	2,8 ± 1,5 $\frac{pg}{ml}$/min
III	35,0 ± 11,4		III	46,1 ± 13,9	
IV	16,1 ± 5,6		IV	20,6 ± 8,8	

c: Konzentration, t: Zeit

Tabelle XXIII

Korrelationen "NIL"/Placebo, Zeitpunkt II → III bzw. II → IV bei den einzelnen Hormonen (a: signifikant auf dem 0,05-Niveau; b: signifikant auf dem 0,1-Niveau)

	II → III	II → IV	
PRL	0,130		n = 13
HGH	0,294	0,670 [a]	n = 13
Cortisol	0,490 [b]	0,63 [a]	n = 13
ADH	0,634 [a]		n = 12

3.3.2.2 Wirkung der Antiemetika auf die Hormonantworten im Vergleich zur Placebomedikation

Um die Wirkung der Medikamente auf die Hormone beurteilen zu können, wurden die Hormonanstiege zwischen den Zeitpunkten II und III, bei Wachstumshormon und Cortisol auch zwischen den Zeitpunkten III und IV nach Einnahme eines bestimmten Antiemetikum jedes Probanden eines lateinischen Quadrates mit denen verglichen, die unter der Placebomedikation aufgetreten waren und sich dann auch unter den übrigen 3 bzw. 4 Antiemetika zeigten. Je mehr das Verhalten der Hormone dem glich, das bei den Unempfindlichen aufgetreten war, desto besser wurde das Medikament eingestuft. Das Medikament, bei dessen Applikation die meisten Probanden eine solche Verminderung der Hormone aufwiesen, erhielt die Platzziffer 1, das zweitbeste die Platzziffer 2, usw.

a) Prolaktin (Tab.XXIV)

Im 1. lateinischen Quadrat fielen bei 3 der 4 Probanden die Prolaktinspiegel während der Rotation unter Meclizin und Placebo ab; nach Einnahme von oralem Scopolamin war Prolaktin bei 2 Versuchspersonen stark angestiegen und nach Einnahme von Promethazin mit Ephedrin lagen bei allen 4 Probanden die Prolaktinspiegel nach Rotationsende höher als unmittelbar vor Rotationsbeginn. Daher erhielten Meclizin und Placebo jeweils Platzziffer 1, orales Scopolamin Platzziffer 3 und Promethazin mit Ephedrin Platzziffer 4.

Rodavan®-Medikation senkte bei allen Probanden im 2. lateinischen Quadrat die Prolaktinwerte mehr als Placebo. Nach Einnahme von Dimenhydrinat kam es im Verlauf des Drehstuhlversuchs bei 2 der 4 Kandidaten zu einem höheren Prolaktinanstieg als bei Placeboeinnahme; bei 1 Probanden konnte keinerlei Veränderung der Hormonspiegel vor und nach dem Experiment festgestellt werden und bei 1 Versuchsperson kam es zu einem Absinken des Prolaktin. Unter Metoclopramid kam es bei allen 4 Kandidaten nach der Einnahme, aber vor der Drehung, zu

einer Zunahme der Prolaktinspiegel auf das 10- bis 20-fache des Ausgangswertes. Die Zunahme beruht auf der Dopaminrezeptor-Blokkade des Metoclopramid und einer Enthemmung der Prolaktin-Sekretion (106). Bei 3 der 4 Versuchspersonen kam es zu einem Abfall der Werte zum Zeitpunkt III. Dieser Abfall ist aber aufgrund des Nachlassens der Medikamentenwirkung zu erklären. Deshalb war die Wirkung von Metoclopramid auf den Prolaktinspiegel nicht mit dem der anderen Medikamente während des Kinetoseexperiments zu vergleichen. Aufgrund dieser Ergebnisse erreichte Rodavan® Platzziffer 1, Dimenhydrinat Platzziffer 2 und Placebo Platzziffer 3.

Im 3. lateinischen Quadrat kam es unter Placebo zur durchschnittlich geringsten Prolaktinausschüttung während der Drehbelastung. Dabei fielen unter Einnahme von Placebo, Promethazin mit Ephedrin und Meclizin mit Ephedrin bei 4 der Probanden die Prolaktinspiegel sogar bei der Drehbelastung, nach Applikation von transdermal therapeutischem System Scopolamin immerhin noch bei 3 Probanden, wohingegen alle Versuchspersonen nach Einnahme von oralem Scopolamin mehr Prolaktin ausgeschüttet hatten. Da unter Placebo die Prolaktinspiegel am stärksten während der Rotation abgenommen hatten, erhielt Placebo Platzziffer 1. Nach Einnahme von Promethazin mit Ephedrin waren bei 3 der 5 Testpersonen die Prolaktinspiegel stärker abgefallen bzw. geringer angestiegen als unter Meclizin mit Ephedrin - deshalb erreichte Promethazin mit Ephedrin Platzziffer 2, Meclizin mit Ephedrin Platzziffer 3. Nach Ankleben des transdermalen Scopolaminpflasters hatten 4 der 5 Probanden weniger Prolaktin ausgeschüttet als nach oraler Einnahme von Scopolamin; daher wurde Platzziffer 4 TTS Scopolamin und Platzziffer 5 oralem Scopolamin zugeordnet.

Im 4. lateinischen Quadrat senkten orales Scopolamin und noch etwas ausgeprägter Dimenhydrinat die Prolaktinanstiege mehr als die Placebomedikation. Im Verlauf des Experiments kam es bei 3 von 5 Probanden zu höheren Anstiegen des

Prolaktin unter der Medikation von Cinnarizin und transdermal angewandtem Scopolamin als die Kandidaten bei Placeboeinnahme erfahren hatten. Bei Applikation des transdermal angewandten Scopolamin wurde bei 3 Probanden die stärkste Prolaktinausschüttung des 4. lateinischen Quadrats beobachtet. Daher erhielt Dimenhydrinat Platzziffer 1, orales Scopolamin Platzziffer 2, Placebo Platzziffer 3, Cinnarizin Platzziffer 4 und TTS Scopolamin Platzziffer 5.

Tabelle XXIV ($\bar{x} \pm SD$)

Durchschnittlicher Prolaktinanstieg bzw. -abfall während der Rotation

PRL	1. lateinisches Quadrat	△II→III	Platzziffer
	Meclizin	47,4 ± 123,7 µU/ml	1
	Placebo	47,4 ± 454,0 µU/ml	2
	Scopolamin oral	150,4 ± 203,1 µU/ml	3
	Promethazin mit Ephedrin	166,0 ± 130,6 µU/ml	4
	2. lateinisches Quadrat	△ II→III	Platzziffer
	Rodavan®	3,8 ± 70,2 µU/ml	1
	Placebo	5,1 ± 66,3 µU/ml	2
	Dimenhydrinat	41,2 ± 124,3 µU/ml	3
	Metoclopramid	(-253,5 ± 325,3)µU/ml	
	3. lateinisches Quadrat	△ II→III	Platzziffer
	Placebo	3,4 ± 236,2 µU/ml	1
	Promethazin mit Ephedrin	-50,4 ± 66,0 µU/ml	2
	Meclizin mit Ephedrin	16,9 ± 203,6 µU/ml	3
	TTS Scopolamin	-39,6 ± 179,0 µU/ml	4
	Scopolamin oral	77,5 ± 61,5 µU/ml	5
	4. lateinisches Quadrat	△ II→III	Platzziffer
	Dimenhydrinat	102,0 ± 170,0 µU/ml	1
	Scopolamin oral	167,2 ± 318,0 µU/ml	2
	Placebo	530,0 ± 717,0 µU/ml	3
	Cinnarizin	367,0 ± 417,0 µU/ml	4
	TTS Scopolamin	247,0 ± 273,0 µU/ml	5

(Die Platzziffern wurden gemäß den Hormonänderungen jedes einzelnen Probanden vergeben).

b) Wachstumshormon (Tab.XXV)

Unter dem Einfluß der Medikamente war der Anstieg des Wachstumshormons während des Experiments bei der Mehrzahl der Probanden des 1., 2. und 3. lateinischen Quadrats geringer als unter Placebomedikation.

Unter den Medikamenten des 1. lateinischen Quadrats wurde bei der Einnahme von Meclizin bei 3 der 4 Versuchspersonen weniger Wachstumshormon zwischen Zeitpunkt II und Zeitpunkt III bzw. zwischen Zeitpunkt III und Zeitpunkt IV ausgeschüttet als in der Versuchsserie bei Placeboeinnahme. Bei einem der Probanden kam es dagegen zu einem ähnlich hohen Anstieg wie unter Placeboeinnahme. Unter der Gabe von oralem Scopolamin stieg das Wachstumshormon bei 2 der 4 Versuchspersonen, die unter der Placebomedikation einen Anstieg des Wachstumshormons von 14,9 ng/ml bzw. 8,3 ng/ml hatten, nur minimal, bei den beiden anderen Kandidaten dagegen etwas höher an als bei der Placeboeinnahme. Nach Einnahme von Promethazin mit Ephedrin stiegen bei 2 Probanden die Wachstumshormonspiegel vom Zeitpunkt III zum Zeitpunkt IV noch einmal deutlich an, was unter keinem der übrigen Medikamente der Fall war. Da bei einem der Probanden die Wachstumshormonspiegel zwischen Zeitpunkt II und III bzw. III und IV sehr stark abfielen, ergab sich im Durchschnitt sogar ein Hormonabfall. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Meclizin Platzziffer 1 zugeordnet, Scopolamin oral Platzziffer 2, Placebo Platzziffer 3 und Promethazin mit Ephedrin Platzziffer 4.

Nach der Einnahme von Placebo wurde bei 3 der 4 Kandidaten des 2. lateinischen Quadrats unmittelbar nach dem Drehversuch wie auch 45 Minuten später mehr Wachstumshormon ausgeschüttet als nach Einnahme von Dimenhydrinat, Rodavan® und Metoclopramid. Bei der Gabe von Dimenhydrinat konnten während des Drehstuhlversuchs nur geringe Anstiege des Wachstumshormons bei den 4 Probanden des 2. lateinischen Quadrats zwischen 0,3 ng/ml und 1,7 ng/ml beobachtet werden. Unter Rodavan®-Medikation fiel bei 3 von 4 Probanden im Laufe des Drehexperiments und bei 2 Versuchspersonen noch einmal bis zum Zeitpunkt IV der Wachs-

tumshormonspiegel ab. Bei Applikation von Metoclopramid konnten ebenfalls geringere Hormonausschüttungen während der Kinetosebelastung festgestellt werden als bei der Placeboeinnahme, aber die Hormonspiegel lagen doch deutlich über denen, die unter dem Einfluß von Rodavan® und Promethazin mit Ephedrin aufgetreten waren. Deshalb erhielt Rodavan® und Dimenhydrinat Platzziffer 1, Metoclopramid Platzziffer 3 und Placebo Platzziffer 4.

Unter der Placebomedikation gab es bei 3 der 5 Versuchspersonen des 3. lateinischen Quadrats massive Anstiege des Wachstumshormons bei der Drehbelastung zwischen 3 ng/ml und 7,3 ng/ml, bei den 2 anderen Probanden war aber kein Anstieg zu messen. Nur bei einer der Versuchspersonen kam es dagegen zu einem Anstieg vom Zeitpunkt IV gegenüber Zeitpunkt III. Bei den beiden Testpersonen, bei denen unter Placebogabe während der Rotation keine Änderung der Wachstumshormonspiegel gemessen wurde, kam es nach Anwendung der Antiemetika dieser Untersuchungsreihe sogar zu einem Abfall der Hormonspiegel. Bei den ersten 3 Probanden stieg das Wachstumshormon nicht so stark an wie nach Einnahme des Placebopräparates.
Bei der Beurteilung der Medikamente Promethazin mit Ephedrin, transdermalem Scopolamin und Meclizin mit Ephedrin gab das Verhalten eines einzigen Probanden den Ausschlag: so gering waren die Unterschiede dieser 3 Medikamente in ihrer Wirkung. Bei Einnahme des oralen Scopolamin kam es bei 3 Versuchspersonen zu keiner Veränderung der Wachstumshormonspiegel vom Zeitpunkt II bis zum Zeitpunkt IV einschließlich. Bei 1 Versuchsperson wurde eine Zunahme zwischen Zeitpunkt III und Zeitpunkt IV beobachtet. Somit ergab sich Platzziffer 1 für Promethazin mit Ephedrin, Platzziffer 2 für TTS Scopolamin, Platzziffer 3 für Meclizin mit Ephedrin, Platzziffer 4 für orales Scopolamin und Platzziffer 5 für die Placebomedikation.

Nach Einnahme des Placebopräparates kam es bei den 5 Probanden, die im 4. lateinischen Quadrat zusammengefaßt worden waren, nur zu einer geringen Mehrausschüttung von Wachstumshormon zum Zeitpunkt III wie auch zum Zeitpunkt IV gegenüber

den Ausgangswerten vom Zeitpunkt II. Nur unter dem Einfluß von Cinnarizin konnte bei den 5 Versuchspersonen ein noch geringerer Wachstumshormonanstieg festgestellt werden. Unter Cinnarizin sanken die Wachstumshormonspiegel bei 3 Kandidaten nach der Drehbelastung sogar noch im Vergleich zum Ausgangswert unmittelbar vor Rotationsbeginn. Auffälligerweise veränderten sich die Wachstumshormonspiegel bei dem Kandidaten Nr.5 unter keiner der Medikation inklusive dem Placebo außer unter Cinnarizin, bei dem es zu einem Abfall um 7,2 ng/ml kam. Beim Kandidaten Nr.4 stieg das Wachstumshormon nur unter der Einnahme von Dimenhydrinat und unter Placebo an.

Unter Einnahme von oralem Scopolamin kam es zu einem Anstieg des Wachstumshormons bei 2 der 5 Versuchspersonen. Er fiel aber bei diesen mit 5,2 ng/ml und 11,2 ng/ml recht deutlich aus. Zum Zeitpunkt IV waren die Hormonspiegel bei diesen beiden Probanden jedoch wieder abgefallen.

Nach Applikation von TTS Scopolamin stiegen die Wachstumshormonspiegel ebenfalls bei den beiden Versuchspersonen, bei denen sie nach oraler Scopolamineinnahme angestiegen waren. Beim 3. Kandidaten, der unter der Einnahme von oralem Scopolamin keine Veränderung des Wachstumshormonspiegels während der Drehbelastung erfahren hatte, kam es nach der Applikation des Scopolaminpflasters zu einem Anstieg von 20,3 ng/ml. Eine derart hohe Hormonausschüttung hatte keiner der Probanden dieses 4. lateinischen Quadrats in einer der anderen Versuchsreihen inklusive der Serie ohne Medikamente gezeigt.

Nach Einnahme von Dimenhydrinat waren die Hormonspiegel bei 3 der 5 Kandidaten noch stärker nach der Rotation angestiegen als bei Verwendung des transdermalen Scopolamin. Aufgrund dieser Ergebnisse ergab sich Platzziffer 1 für Cinnarizin, Platzziffer 2 für orales Scopolamin, Platzziffer 3 für TTS Scopolamin und Placebo und Platzziffer 5 für Dimenhydrinat.

Tabelle XXV ($\bar{x} \pm SD$)

Durchschnittlicher Wachstumshormonanstieg bzw. -abfall während der Rotation

HGH	1. lat. Quadrat	ΔII→III	ΔIII→IV	Platzzif.
	Meclizin	0,4 ± 0,3 ng/ml	2,3 ± 4,6 ng/ml	1
	Scopolamin oral	2,5 ± 2,4 ng/ml	-1,3 ± 1,8 ng/ml	2
	Placebo	5,5 ± 4,9 ng/ml	-1,6 ± 5,1 ng/ml	3
	Promethazin m. Ephedrin	-0,6 ± 2,3 ng/ml	-0,6 ± 4,7 ng/ml	4
	2. lat. Quadrat	ΔII→III	ΔIII→IV	Platzzif.
	Dimenhydrinat	0,7 ± 0,8 ng/ml	-0,6 ± 0,9 ng/ml	1
	Rodavan®	-0,15± 3,5 ng/ml	-0,3 ± 2,1 ng/ml	1
	Metoclopramid	1,6 ± 2,3 ng/ml	0,9 ± 0,9 ng/ml	3
	Placebo	1,1 ± 1,8 ng/ml	1,6 ± 2,7 ng/ml	4
	3. lat. Quadrat	ΔII→III	ΔIII→IV	Platzzif.
	Promethazin m. Ephedrin	0,2 ± 1,1 ng/ml	-0,7 ± 1,0 ng/ml	1
	TTS Scopolamin	0,2 ± 0,5 ng/ml	0,7 ± 1,5 ng/ml	2
	Meclizin m. Ephedrin	-0,4 ± 0,9 ng/ml	0,0 ± 2,3 ng/ml	3
	Scopolamin oral	0,8 ± 1,2 ng/ml	0,4 ± 1,2 ng/ml	4
	Placebo	2,7 ± 3,0 ng/ml	-2,4 ± 3,0 ng/ml	5
	4. lat. Quadrat	ΔII→III	ΔIII→IV	Platzzif.
	Cinnarizin	-0,8 ± 5,1 ng/ml	-0,9 ± 1,4 ng/ml	1
	Scopolamin oral	3,3 ± 5,0 ng/ml	-2,1 ± 3,8 ng/ml	2
	TTS Scopolamin	4,0 ± 4,0 ng/ml	0,8 ± 7,2 ng/ml	3
	Placebo	0,7 ± 0,7 ng/ml	1,2 ± 1,0 ng/ml	3
	Dimenhydrinat	2,8 ± 3,6 ng/ml	-1,0 ± 3,8 ng/ml	5

(Die Platzziffern wurden gemäß den Hormonänderungen jedes einzelnen Probanden vergeben)

c) Cortisol (Tab.XXVI)

Mit Ausnahme von Meclizin stiegen die Cortisolspiegel unter dem Einfluß der übrigen Medikamente einschließlich des Placebopräparates im 1. lateinischen Quadrat mehr an als im vorausgegangenen Versuch ohne Medikamenteneinnahme, dem "NIL"-Versuch. Bei Einnahme von Meclizin konnte der geringste Cortisolanstieg der 4 Versuchspersonen des 1. lateinischen Quadrats gemessen werden. Unter dem Einfluß von oralem Scopolamin und noch etwas ausgeprägter von Promethazin mit Ephedrin wurde bei 3 Probanden ebenfalls eine Senkung der Cortisolausschüttung während der Rotation im Vergleich zu den Werten bei Placeboeinnahme beobachtet. So ergab sich Platzziffer 1 für Meclizin, Platzziffer 2 für Promethazin mit Ephedrin, Platzziffer 3 für orales Scopolamin und Platzziffer 4 für Placebo.

Bei 2 der 4 Versuchspersonen des 2. lateinischen Quadrats wurde unter Placebomedikation eine Abnahme der Cortisolspiegel bei der Rotation festgestellt. Die Hormonspiegel der anderen beiden Probanden waren jedoch recht deutlich um 7,0 µg/dl und 4,3 µg/dl angestiegen. Unter der Medikation von Dimenhydrinat kam es bei 3 der 4 Kandidaten zu einer geringeren Cortisolausschüttung während des Drehstuhlversuchs als unter Placebo. Bei Einnahme von Metoclopramid stieg Cortisol bei einer der Versuchspersonen um 18,9 µg/dl und bei einer weiteren um 2,0 µg/dl stärker an als unter dem Einfluß des Placebopräparates. Bei den beiden anderen Probanden fielen unter der Medikation von Metoclopramid die Cortisolspiegel im Verlauf des Experiments stärker ab als unter der Placebogabe. Dagegen wurden nach Gabe von Rodavan® im Durchschnitt höhere Cortisolanstiege gefunden als unter Placebogabe. Darum erhielt Dimenhydrinat Platzziffer 1, Metoclopramid Platzziffer 2, Placebo Platzziffer 3 und Rodavan® Platzziffer 4.

Bei 3 der 5 Testpersonen des 3. lateinischen Quadrats war es unter der Placebomedikation zu einem Anstieg zwischen 14 µg/dl und 20 µg/dl gekommen, bei den anderen

beiden Probanden war ein geringgradiger Abfall der Cortisolwerte festzustellen. Bei diesen beiden Kandidaten wurden durch die eingesetzten Medikamente, außer bei oralem Scopolamin, ebenfalls geringere Cortisolspiegel nach dem Drehen gemessen, die zum Teil noch deutlicher waren als unter der Placeboeinnahme, so daß auch hier eine Medikamentenwirkung angenommen wurde.
Unter der Einnahme von Promethazin mit Ephedrin fiel der Cortisolspiegel bei 4 der 5 Versuchspersonen während des Experiments ab, bei Applikation von TTS Scopolamin kam es bei allen 5 Kandidaten zu einer geringeren Cortisolausschüttung als unter der Placeboeinnahme. Unter dem Einfluß von Meclizin mit Ephedrin und oralem Scopolamin war der Anstieg der Cortisolspiegel nach der Drehung ebenfalls geringer als unter dem Einfluß des Placebopräparates, doch lagen die Hormonspiegel bei der Mehrzahl der Versuchspersonen über denen, die bei der Anwendung von TTS Scopolamin und Promethazin mit Ephedrin ausgeschüttet worden waren.
Somit ergab sich Platzziffer 1 für TTS Scopolamin, Platzziffer 2 für Promethazin mit Ephedrin, Platzziffer 3 für orales Scopolamin, Platzziffer 4 für Meclizin mit Ephedrin und Platzziffer 5 für Placebo.

Bei Einnahme von Placebo war bei 4 der 5 Kandidaten des 4. lateinischen Quadrats der Cortisolspiegel mehr angestiegen als im 1. Versuch ohne Medikamente. Unter oralem Scopolamin wurde bei 3 der 5 Versuchspersonen weniger Cortisol während der Rotation ausgeschüttet als bei der jeweiligen Placeboeinnahme. Bei den übrigen Medikamenten, dem TTS Scopolamin, dem Dimenhydrinat und dem Cinnarizin wurde bei fast allen Kandidaten dagegen mehr Cortisol ausgeschüttet als bei Placeboeinnahme.
Über die Platzziffern entschied bei den 3 zuletztgenannten Medikamenten jeweils das Verhalten eines einzigen Probanden, da die Unterschiede im Hormonanstieg nur sehr gering waren. Es ergab sich Platzziffer 1 für orales Scopolamin, Platzziffer 2 für Placebo, Platzziffer 3 für Dimenhydrinat, Platzziffer 4 für Cinnarizin und Platzziffer 5 für TTS Scopolamin.

Tabelle XXVI ($\bar{x} \pm SD$)

Durchschnittlicher Cortisolanstieg bzw. -abfall während der Rotation

Cortisol	1. lateinisches Quadrat	ΔII→III	Platzzif.
	Meclizin	8,74 ± 12,9 µg/dl	1
	Promethazin mit Ephedrin	14,25 ± 8,4 µg/dl	2
	Scopolamin oral	13,8 ± 8,6 µg/dl	3
	Placebo	19,1 ± 11,1 µg/dl	4
	2. lateinisches Quadrat	ΔII→III	Platzzif.
	Dimenhydrinat	1,3 ± 3,8 µg/dl	1
	Metoclopramid	1,6 ± 7,2 µg/dl	2
	Placebo	2,6 ± 3,6 µg/dl	3
	Rodavan®	3,3 ± 6,3 µg/dl	4
	3. lateinisches Quadrat	ΔII→III	Platzzif.
	TTS Scopolamin	0,11 ± 8,8 µg/dl	1
	Promethazin mit Ephedrin	-0,54 ± 4,4 µg/dl	2
	Scopolamin oral	6,0 ± 12,2 µg/dl	3
	Meclizin mit Ephedrin	4,04 ± 19,6 µg/dl	4
	Placebo	9,7 ± 11,8 µg/dl	5
	4. lateinisches Quadrat	ΔII→III	Platzzif.
	Scopolamin oral	4,6 ± 7,2 µg/dl	1
	Placebo	7,8 ± 7,6 µg/dl	2
	Dimenhydrinat	8,9 ± 5,0 µg/dl	3
	Cinnarizin	7,6 ± 9,5 µg/dl	4
	TTS Scopolamin	8,4 ± 12,2 µg/dl	5

(Die Platzziffern wurden gemäß den Hormonänderungen jedes einzelnen Probanden vergeben)

d) Antidiuretisches Hormon (Tab.XXVII)

Unter Placebo wurde bei allen 4 Probanden des 1. lateinischen Quadrats ein deutlicher Anstieg des Vasopressin gemessen. Nach Einnahme von Promethazin mit Ephedrin kam es dagegen bei 3 Probanden zu einer Abnahme der Vasopressinwerte während der Kinetoseprovokation - vom 4. Kandidaten war nicht mehr genügend Blut für eine Analyse vorhanden.
Unter der Medikation von oralem Scopolamin kam es nur zu geringen Anstiegen bei allen 4 Versuchspersonen, die bei 3 Probanden niedriger waren als unter Placebo. Beim 4. Kandidaten war der Unterschied der Hormonspiegel zwischen Placebo und Medikament zu vernachlässigen. Auch bei der Einnahme von Meclizin wurde während des Drehstuhlversuchs weniger antidiuretisches Hormon ausgeschüttet als bei Placeboeinnahme. Der Anstieg lag aber bei der Mehrzahl der Versuchspersonen deutlich über dem, der unter Promethazin mit Ephedrin und Scopolamin aufgetreten war. Daher erreichte Promethazin mit Ephedrin Platzziffer 1, orales Scopolamin Platzziffer 2, Meclizin Platzziffer 3 und Placebo Platzziffer 4.

Im 2. lateinischen Quadrat zeigten 3 der 4 Versuchspersonen unter Placebo einen klaren Anstieg des antidiuretischen Hormons bei der Drehbelastung. Der 4. Kandidat schüttete nach Einnahme von Placebo, von Metoclopramid und Rodavan® während der Rotation nicht vermehrt Hormon aus. Nur unter Dimenhydrinat kam es zu einem leichten Anstieg von 3,7 pg/ml. Die Einnahme von Rodavan® führte zum geringsten Vasopressinanstieg aller Medikamente. Unter der Medikation mit Dimenhydrinat wurde bei 2 Kandidaten deutlich weniger antidiuretisches Hormon ausgeschüttet als unter der Placeboeinnahme; bei den anderen beiden Probanden, bei denen unter der Placebogabe fast kein Anstieg des Vasopressin gemessen werden konnte, stieg das antidiuretische Hormon um 3,6 pg/ml an. Unter dem Einfluß von Metoclopramid wurde bei 2 Probanden ein wesentlich stärkerer Anstieg des Vasopressin während der Drehbelastung gemessen, beim 3. Probanden - von der 4. Versuchsperson war keine Blutprobe zur Analyse vorhanden - jedoch war nicht mehr antidiuretisches Hormon ausgeschüttet wor-

Tabelle XXVII ($\bar{x} \pm SD$)

Durchschnittlicher Vasopressinanstieg bzw. -abfall während der Rotation

ADH	1. lateinisches Quadrat	ΔII→III	Platzziffer
	Promethazin mit Ephedrin	-1,7 ± 1,9 pg/ml	1
	Scopolamin oral	2,8 ± 2,6 pg/ml	2
	Meclizin	13,8 ± 19,2 pg/ml	3
	Placebo	24,5 ± 42,4 pg/ml	4
	2. lateinisches Quadrat	**ΔII→III**	**Platzziffer**
	Rodavan®	8,6 ± 17,8 pg/ml	1
	Dimenhydrinat	7,1 ± 9,4 pg/ml	2
	Placebo	29,7 ± 36,1 pg/ml	3
	Metoclopramid	22,3 ± 34,5 pg/ml	4
	3. lateinisches Quadrat	**ΔII→III**	**Platzziffer**
	TTS Scopolamin	0,1 ± 9,7 pg/ml	1
	Scopolamin oral	13,0 ± 16,7 pg/ml	2
	Meclizin mit Ephedrin	7,3 ± 5,0 pg/ml	3
	Placebo	13,3 ± 17,8 pg/ml	4
	Promethazin mit Ephedrin	30,3 ± 41,6 pg/ml	5
	4. lateinisches Quadrat	**ΔII→III**	**Platzziffer**
	Scopolamin oral	16,6 ± 27,4 pg/ml	1
	TTS Scopolamin	35,9 ± 60,5 pg/ml	2
	Dimenhydrinat	48,0 ± 63,6 pg/ml	3
	Placebo	63,3 ± 79,8 pg/ml	4
	Cinnarizin	62,2 ± 80,5 pg/ml	5

(Die Platzziffern wurden gemäß den Hormonänderungen jedes einzelnen Probanden vergeben)

den als unter Placeboeinnahme. So ergab sich Platzziffer 1 für Rodavan®, Platzziffer 2 für Dimenhydrinat, Platzziffer 3 für Placebo und Platzziffer 4 für Metoclopramid.

Orales wie transdermales Scopolamin führte bei 3 bzw. 4 der 5 Versuchspersonen des 3. lateinischen Quadrats zu einer deutlichen Senkung des Vasopressinspiegels während der Drehbelastung im Vergleich zur Placebomedikation. Unter dem Einfluß von Meclizin mit Ephedrin war das nur bei 2 Probanden und unter Promethazin mit Ephedrin nur bei 1 Kandidaten der Fall. Nach Einnahme von Promethazin mit Ephedrin wurden bei 3 Versuchspersonen zudem die höchsten Hormonanstiege innerhalb des 3. lateinischen Quadrats gemessen, die dabei auch deutlich über den bei Placebomedikation beobachteten Vasopressinanstiegen lagen. So ergab sich eine sehr klare Platzzifferzuordnung: Platzziffer 1 für TTS Scopolamin, Platzziffer 2 für orales Scopolamin, Platzziffer 3 für Meclizin mit Ephedrin, Platzziffer 4 für Placebo und Platzziffer 5 für Promethazin mit Ephedrin.

Bei den Probanden des 4. lateinischen Quadrats war unter der Placebo- wie auch unter der Antiemetikamedikation bei einigen Kandidaten während der Drehung mehr Vasopressin ausgeschüttet worden als in der vorausgegangenen Versuchsreihe ohne Medikamente. Unter oralem Scopolamin war der Anstieg des antidiuretischen Hormons bei 4 der 5 Versuchspersonen geringer als unter der Placebomedikation. Bei der Einnahme von Dimenhydrinat und bei Applikation von TTS Scopolamin wurde bei 3 der 5 Kandidaten jeweils weniger Hormon als unter Placebo während der Drehbelastung ausgeschüttet. Nach Einnahme von Cinnarizin kam es bei 2 Probanden zu den höchsten Hormonausschüttungen innerhalb des 4. lateinischen Quadrats und auch der Anstieg eines 3. Probanden lag über dem, der unter Placebomedikation gemessen wurde. Somit ergab sich Platzziffer 1 für orales Scopolamin, Platzziffer 2 für TTS Scopolamin, Platzziffer 3 für Dimenhydrinat, Platzziffer 4 für Placebo und Platzziffer 5 für Cinnarizin.

3.3.3 Beurteilung der Medikamentenwirkung

Die Wirkung der Medikamente auf die 4 untersuchten Hormone in jedem lateinischen Quadrat wurde wie die Wirkung auf Kinetosepunktzahl und Drehzeit mit Platzziffern bewertet (Tab.XXI). Dabei wurden die Platzziffern der Hormonwirkung nach der Gesamtsumme der Platzziffern aus den 4 Hormonen vergeben, d.h. das Medikament, unter dessen Einfluß die geringste Summe der Platzziffern aufgetreten war, erhielt die Platzziffer 1, usw. Ausschlaggebend bei dieser Zuordnung war dabei nicht die durchschnittlich erzielte Punktzahl oder der Hormonanstieg, sondern das Verhalten der Mehrzahl der 4 oder 5 Probanden, da ja bei dieser kleinen Zahl an Versuchspersonen immer nur die Tendenz beobachtet werden konnte (Tab.XXVIII). Die Platzziffern der Hormonwirkung wurden dann mit den Platzziffern der korrigierten Kinetosepunktzahl kombiniert. Die Zusammenfassung der beiden Platzziffern wurde als "Platzziffer insgesamt" bezeichnet. Die Ergebnisse jedes einzelnen lateinischen Quadrats zeigt Tabelle XVIII.

Im 1. lateinischen Quadrat schnitten Promethazin mit Ephedrin und Meclizin recht deutlich als die beiden besten Medikamente ab, das Scopolamin zeigte nur minimal bessere Ergebnisse als das Placebo.

Rodavan®, Dimenhydrinat und in einem etwas größeren Abstand Metoclopramid waren im 2. lateinischen Quadrat eindeutig besser als Placebo. Für die Bewertung des Metoclopramid wurden die Prolaktinergebnisse nicht genommen und die Platzziffer wurde anhand der Ergebnisse der anderen 3 Medikamente ohne Prolaktin festgelegt.

Im 3. lateinischen Quadrat zeigten orales Scopolamin und Promethazin mit Ephedrin eine größere Wirksamkeit als Meclizin mit Ephedrin und Placebo. Beim TTS Scopolamin war es zwar zu den geringsten Anstiegen von Cortisol und Vasopressin aller 5 Medikamente gekommen, während es aber zu der ausgeprägtesten Kinetosesymptomatik geführt hatte, so daß dieses Medi-

kament trotzdem als das zweitschlechteste beurteilt werden mußte. Promethazin mit Ephedrin erwies sich bei allen Untersuchungen dieses Quadrats mit Ausnahme des antidiuretischen Hormons als das zweitbeste.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen des 1. lateinischen Quadrats wurden die geringsten korrigierten Kinetosepunkte im 3. wie im 4. lateinischen Quadrat bei Einnahme des oralen Scopolamin gemessen. Bei Applikation des TTS Scopolamin war jedoch in beiden Quadraten die korrigierte Kinetosepunktzahl die höchste.

Auch im 4. lateinischen Quadrat schnitt eindeutig das orale Scopolamin als bestes Medikament ab, wobei sich mit Ausnahme des Verhaltens des Wachstumshormons und des Prolaktin das orale Scopolamin auch in den Einzeluntersuchungen als bestes Medikament erwiesen hatte. Dimenhydrinat und Placebo folgten in weitem Abstand, Cinnarizin und TTS Scopolamin mußten sogar als noch schlechter als Placebo eingestuft werden.

Wegen der unterschiedlichen Anzahl von Probanden, die ein bestimmtes Medikament eingenommen hatten, war es nicht möglich, eine Reihenfolge aller Medikamente vorzunehmen. Zusammenfassend kann man jedoch feststellen, daß Meclizin, Promethazin mit Ephedrin, Rodavan®, Dimenhydrinat und orales Scopolamin bessere Ergebnisse erbrachten als Placebo, wohingegen Cinnarizin und TTS Scopolamin, in der hier gewählten Applikationsweise, zu einer Verschlechterung führten.

Tabelle XXVIII

Zusammenfassung der Platzziffern der 4 lateinischen Quadrate

	Medikament	PRL	HGH	Cor-ti-sol	ADH	Σ	Platz-zif.d. Hormon-anstie-ge	Platz-zif.d. P_{korr} (siehe Tab.XXI)	Platz-zif. insge-samt
1.)	Meclizin	1	1	1	3	6	1	2	3
	Promethazin m. Ephedrin	4	3	2	1	10	2	1	3
	Scopolamin oral	3	2	3	2	10	2	4	6
	Placebo	2	4	4	4	14	4	3	7
2.)	Dimenhy-drinat	3	1	1	2	7	1	1	2
	Rodavan®	1	3	4	1	9	3	1	4
	Metoclo-pramid	(-)	1	2	4	7	2	3	5
	Placebo	2	4	3	3	12	4	4	8
3.)	Promethazin m.Ephedrin	2	1	2	5	10	2	2	4
	Scopolamin oral	5	4	3	2	14	4	1	5
	TTS Scopolamin	4	2	1	1	8	1	5	6
	Meclizin m. Ephedrin	3	3	4	3	13	3	4	7
	Placebo	1	5	5	4	15	5	3	8
4.)	Scopolamin oral	2	2	1	1	6	1	1	2
	Dimenhy-drinat	1	5	3	3	12	2	2	4
	Placebo	3	3	2	4	12	2	3	5
	Cinnarizin	4	1	4	5	14	4	4	8
	TTS Scopolamin	5	3	5	2	15	5	5	10

1.), 2.), 3.) und 4.): 1., 2., 3. und 4. lateinisches Quadrat

(-): Wegen der direkten Wirkung des Metoclopramid auf die Prolaktinsekretion konnte der Anstieg des Prolaktin wegen der Kinetose nicht beurteilt werden.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, zu klären, ob anhand der subjektiven Kinetosesymptome und der Hormonwerte Aussagen über die Empfindlichkeit gegenüber Kinetose getroffen werden können und ob die Wirksamkeit der Antiemetika nicht nur durch die subjektive Angabe der Kinetosepunkte und der tolerierten Drehzeit beurteilt werden kann, sondern auch anhand der Antwort der 4 untersuchten Medikamente. Wichtige Voraussetzung für die Messung der Hormonspiegel waren die Modifikationen des Radioimmunoassay für Prolaktin und Wachstumshormon und der Neuaufbau eines Radioimmunoassay für Vasopressin.

4.1 Diskussion der radioimmunologischen Methoden

Die Radioimmunoassays für Prolaktin, Wachstumshormon und Cortisol stellen lang erprobte Versuchsanordnungen dar, die von Stalla (88) und von von Werder (103, 105) ausführlich diskutiert wurden. Sokolowski und Wood (87) wiesen darauf hin, daß die günstigste Voinkubationszeit und die "heiße" Inkubationszeit empirisch gesucht werden müssen, und sich keine festen Regeln dafür aufstellen lassen. Die Verkürzung der Assaydauer von 7 auf 2 Tage stellt eine wesentliche Zeitersparnis dar, die nicht auf Kosten der Präzision und der Sensitivität geht, so daß die beiden Radioimmunoassays für Wachstumshormon und Prolaktin in der hier vorgestellten Form in die Laborroutine übernommen werden konnten.

Da der Radioimmunoassay für Vasopressin eine neu aufgebaute Methode darstellt, ist es notwendig, die Ergebnisse kritisch zu beleuchten. Die Ausgangswerte zum Zeitpunkt I, also zu Beginn des Experiments, können dabei als Normalwerte für ein männliches Kollektiv dienen: diese 3,0 $\pm$ 0,63 pg/ml ($\bar{x} \pm$ SEM) (n = 28) mit Werten zwischen 0,3 und 10 pg/ml stimmen mit denen anderer Autoren gut überein (38, 75, 84, 85). Die erhöhten Werte bei dem einen oder anderen Probanden während der Medikamentenserie mögen zum Teil auf Nikotingenuß zurückzuführen sein (38, 58). Da es sich in diesen Fällen um Gewohnheitsraucher handeln dürfte, stimmen die Aus-

gangswerte von 10 - 40 pg/ml mit den Angaben von Lucke (58) und Husain (38) überein. Die Anstiege zum Zeitpunkt II können zum Teil mit Zigarettenrauchen während der Mittagspause erklärt werden; da aber in der Serie ohne Medikamente 13 von 28 Personen eine Erhöhung erfahren hatten, müssen auch andere Gründe dafür verantwortlich gemacht werden: psychischer Streß soll laut Uhlich (96) zu keiner Vasopressinerhöhung führen, aber unsere psychophysiologische Testreihe beinhaltete einen sehr weitgespannten Bereich mentaler Aufgaben. Es muß auch daran gedacht werden, daß die Probanden während des Mittagessens wenig Flüssigkeit zu sich genommen hatten und die postprandiale Zunahme der Plasma-Osmolarität zur Ausschüttung von antidiuretischem Hormon führte (68).

Beardwell und Wagner et al. (100) berichten aus ihrem Kollektiv von jeweils ca. 50 Versuchspersonen von jeweils 3, die hohe Basalspiegel für Vasopressin aufwiesen. Sie machten dafür eine ausgeprägte psychische Belastung bei der Blutentnahme verantwortlich. Auch bei unseren Probanden müssen wir dies in Betracht ziehen, da die erhöhten Placeboausgangswerte und die erhöhten Basalspiegel bei der Medikamentengabe fast ausschließlich bei den Probanden Nr. 20, 32 und 61 auftraten. Da diese Hormonspiegel bei allen 4 Blutproben einer Versuchsreihe erhöht waren, und wir in unsere Überlegungen nur die Anstiege oder Abfälle des Vasopressin eingehen ließen, spielten diese erhöhten Ausgangswerte keine Rolle. Wie Wagner (100) muß man auch davon ausgehen, daß es, durch den technischen Ablauf der Versuchsserien bedingt, zu teilweise langen Lagerungszeiten kam, und dabei immunreaktive Abbauvorgänge stattgefunden haben könnten, so daß wir möglicherweise auch eine Reihe von Spaltprodukten mitmaßen. Da man annehmen muß, daß je höher die Hormonspiegel sind, desto höher auch die Zahl der Spaltprodukte ist, dürfte dies bei unseren Untersuchungen nicht ins Gewicht fallen.

Das Problem, das sich bei einem neuen Radioimmunoassay stellt, ist, ob man tatsächlich das Hormon mißt, das man zu messen glaubt. Für diese Annahme spricht zunächst die Tatsache, daß unser Antikörper gegen antidiuretisches Hormon eine minimale Kreuzreaktion mit DDAVP und Oxytocin und eine Kreuzreaktion von ca. 60 % mit

Lysinvasopressin aufweist. Da Lysinvasopressin nicht im menschlichen Körper produziert wird, besteht keine Beeinträchtigung der ADH-Messungen durch diese Kreuzreaktion. Eine Ausschüttung auf Dehydration sollte als weiteres Indiz für die Spezifität unseres Assay dienen. In einer Studie wurden die ADH-Spiegel von 9 Probanden vor und nach dem Aufenthalt in einer Klimakammer untersucht. Dabei hatte sich jeder Proband in einer Sonderbekleidung 100 Minuten in dieser Klimakammer bei 28° C Trockentemperatur und 45 % relativer Feuchtigkeit aufgehalten und eine Ergometrie von 2 x 10 Minuten mit einer Leistung von 1,2 bzw. 1,0 Watt/kg auf dem Fahrrad durchgeführt. Flüssigkeit konnte kein Proband zu sich nehmen. Es wurde ein durchschnittlicher Anstieg von einem Ausgangswert von 0,7 $\pm$ 0,2 pg/ml ($\bar{x}$ $\pm$ SEM) auf 8,0 $\pm$ 2,8 pg/ml ($\bar{x}$ $\pm$ SEM) festgestellt, während sich das Körpergewicht um 0,9 $\pm$ 0,2 kg verminderte.

Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß mit unserem Radioimmunoassay tatsächlich antidiuretisches Hormon gemessen wird, da es unter der geschilderten Belastung verständlicherweise zu einer Antidiurese und damit zu einer Ausschüttung von Vasopressin kommen mußte. Nach den Durstversuchen von Moore (68), Robertson (75) und Shimamoto (84) erreichen dabei die Vasopressinspiegel Werte um ca. 10 pg/ml, was mit unseren Ergebnissen gut übereinstimmt. Der Anstieg der ADH-Spiegel auf den Kinetosereiz zeigte außerdem eine gute Übereinstimmung mit den Versuchen von Uhlich (96) und mag ebenfalls als Beweis dienen.

Mit Ausnahme von Fyhrquist (22) verwenden alle anderen Autoren (38, 75, 84, 85) eine Extraktion bei der Messung des Vasopressin. Das kann daran liegen, daß der Antikörper von Fyhrquist sehr empfindlich ist, so daß keine Störfaktoren interferieren können. Laut Fyhrquist kann ein Radioimmunoassay für antidiuretisches Hormon nur dann ohne Extraktion ausgeführt werden, wenn die gebundenen Hormonkomplexe vom freien Hormon mittels Aktivkohle getrennt werden. Durch Verwendung von 2. Antikörper würden in unextrahierten Seren scheinbar höhere ADH-Spiegel gemessen werden. Durch die Zugabe von Polyethylenglykol bei der Trennung der Antikörper-Hormonkomplexe käme es noch einmal zu artifiziell höheren

Bindungen, falls unextrahierte Seren verwendet werden, deren Hormonergebnisse nicht mehr mit denen zu vergleichen wären, die mit der Trennung durch Aktivkohle gemessen werden (22). Daher konnte man nicht erwarten, daß wir in unserem Radioimmunoassay ohne Extraktion auskommen.

Der Intra-Assaykoeffizient, d.h. die Abweichung jeweils innerhalb eines Radioimmunoassay, von 11 %, und der Inter-Assaykoeffizient, d.h. die Abweichung von Werten, die in mehreren Assays gemessen werden, von 18 %, waren im Vergleich mit denen anderer Autoren akzeptabel (34, 85).

Unsere Wiederfindungsrate nach der Aceton/Petrolbenzinextraktion betrug 68 $\pm$ 4 % ($\bar{x} \pm$ SD). Während Hammer (33) von einer Wiederfindungsrate von 75 - 80 % berichtet, beschreiben Husain und Shimamoto eine Wiederfindungsrate von 67 % (38, 84), Lucke eine Wiederfindungsrate von 63 % (58). Die Wiederfindungsrate bei der Äthanolextraktion war zwar höher gewesen, aber unsere Anlage brauchte zum Evaporieren des Äthanols mit 3 Tagen zu lange, was wahrscheinlich zu einer Veränderung der Immunreaktivität und zu einer Denaturierung des Vasopressin führte, wie es Robertson (75) bei der Acetonextraktion schon beschrieben hat. Hier ließe sich wahrscheinlich durch die Anlage eines Begasers eine schnellere Entfernung des Extraktionsmittels Äthanol erreichen, denn Weidler beschreibt die Extraktion mit Äthanol als brauchbare Methode (101). Amico und Seif (1) erstellten ihre Standardkurven beim Oxytocin-Radioimmunoassay in einem Serum, dessen endogenes Oxytocin mit Charcoal extrahiert wurde. In den meisten Fällen dürfte jedoch die Pufferkurve genügen, wie Lucke (58) ausgeführt hat.

Daß die Erhöhung der ADH-Spiegel nicht mit der Reizung der Osmolaritäts-Rezeptoren infolge von Lageveränderungen zu erklären ist, haben Uhlich et al. (96) untersucht. Es müssen also Erregungsmuster im Hypothalamus ablaufen, die zur Erregung der supraoptischen und paraventrikulären Kerne führen und damit zur Ausschüttung von Vasopressin. Schon Taylor (92) hatte 1957 feststellen können, daß durch die Bewegungskrankheit eine Drosselung der Urinproduktion ausgelöst wird. Er hatte bereits damals eine antidiuretische Sub-

stanz postuliert. Rowe et al. (77) maßen bei Probanden, die durch die Einnahme von Apomorphin Übelkeit und Erbrechen verpürt hatten, ADH-Spiegel, die zwischen 200 pg/ml und 1000 pg/ml lagen. Dabei gab es einen deutlichen Unterschied zwischen denen, die nur eine geringe Übelkeit verpürt hatten und denen, die erbrechen mußten. Rowe (77) zeigte, daß jede Form der Übelkeit mit einem Vasopressinanstieg einherzugehen scheint. Im Rahmen der Konflikttheorie, bei der auch nur deshalb ein Konflikt entstehen soll, weil dieses Bewegungsmuster ein völlig neues darstellt, sind die Befunde von H. Weingartner vom National Institute of Mental Health sehr interessant, daß die Injektion antidiuretischen Hormons den Menschen zu einer besseren Gedächtnisleistung befähige (Newsweek/Febr.7/83). Das Engramm des Kinetoseprofils würde sich also durch vermehrte Ausschüttung von Vasopressin besser einprägen und könnte dann zu einer Adaptation an das Bewegungsmuster führen.

4.2 Vergleich der Drehstuhlmethodik mit der anderer Autoren

Die experimentelle Provokation der Bewegungskrankheit durch Kopfbewegungen auf einem Drehstuhl wurde von zahlreichen Autoren angewandt und untersucht (5, 28, 57, 62, 63). Diese Methode gehört neben dem Slow Rotation Room (25, 29, 31, 110, 111) zu den am häufigsten angewandten Methoden. Dabei ist der Slow Rotation Room eigentlich auch nur ein Drehstuhl, bei dem sich die Umgebung mitdreht, so daß die Augen der Versuchsperson offen sein können, wohingegen sie bei den sonst durchgeführten Drehstuhlexperimenten, wie auch bei den unseren, immer verbunden waren. Während aber bisher immer Kopfbewegungen in alle 4 Himmelsrichtungen ausgeführt wurden, bewegten unsere Kandidaten den Oberkörper nur nach vorn und hinten. Damit stellt unsere Anordnung eine völlig neue dar. Unsere Untersuchungen zeigen somit, daß eine Bewegungskrankheit auf diese Weise sehr wohl erzeugt werden kann.

Von 39 Versuchspersonen hatten 23 (59 %) eine ausgeprägte Kinetosesymptomatik gezeigt, 8 (20,5 %) immerhin noch deutliche Zeichen einer angehenden Bewegungskrankheit aufgewiesen und nur 8 (20,5 %) mußten in unserer Versuchsanordnung als unempfindlich eingestuft

werden, d.h. bei fast 80 % unserer Probanden konnte eine Bewegungskrankheit provoziert werden. Money (66) und Hixson (35) berichten von einer Kinetoseinzidenz zwischen 50 und 90 %. Brandt und Dichgans (5) stellten in ihrer Untersuchung eine Kinetosehäufigkeit von 72 % fest, McCauley et al. (12) von 60 %. Graybiel (26), der auch eine Einteilung der Versuchspersonen entsprechend ihrer Empfindlichkeit vorgenommen hatte, fand 27 % der Probanden mäßigempfindlich und empfindlich, während sich 45 % seiner Testpersonen als immun gegen Kinetose zeigten.

Unsere Experimente waren beendet entweder nach Ablauf von 30 Minuten Drehzeit oder bei dem Auftreten der Symptome einer manifesten Bewegungskrankheit, die dem Stadium M IIa nach der Kinetoseeinteilung von Miller und Graybiel (61) entspricht, wie sie auch von Lackner (48), Graybiel (28) und Léger (54) als Endpunkt ihrer Untersuchungen festgelegt worden war. Dadurch kam es im Verlauf unserer gesamten Versuchsreihen bei keinem der Probanden zu Erbrechen, was unsere Versuche auch wesentlich angenehmer für unsere Kandidaten machte als die anderer Autoren (20, 61, 112). Dieses Vorgehen war notwendig, damit die kinetoseempfindlichen Probanden jeweils an 5 - 6 Drehstuhlversuchen teilnehmen konnten.

Besonders ausgeprägt werden die Symptome laut Money (66) dann, wenn die Versuchspersonen, wie auch in unserem Experiment, laufend über ihre Bewertung des momentanen Befindens während der Kinetosebelastung befragt werden. Falls sie sich ablenken können, bessert sich oft die Lage. Piloten im Einsatz waren weit weniger betroffen als bei einem Probeflug (66). Je weniger sich die Versuchspersonen auf die Kinetose konzentrieren, desto weniger bewegungskrank werden sie. Levy et al. (56) nutzte das aus, indem er durch Biofeedback Personal der amerikanischen Luftwaffe, das wegen häufiger Kinetose für den Flugdienst ausgefallen war, wieder flugtauglich machte.

Untersuchungen, inwieweit geöffnete Augen oder verbundene Augen die Kinetosesymptomatik verstärken oder vermindern, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen (30, 39, 48, 54, 63, 66). Lackner et al. (48) versuchen diese Unterschiede so zu erklären, daß dann

das optische System als zusätzliche Verstärkung der Kinetose wirkt, wenn seine Information im Gegensatz zu der des vestibulären Systems steht. Dies erklärt die Tatsache, daß die Bewegungskrankheit auch auf optokinetische Weise hervorgerufen werden kann (5, 17). Falls also die Bewegung der Probanden, wie in den Versuchen von Lackner (48), so groß ist, daß das Vestibularsystem eine Bewegung in der der tatsächlichen Bewegung entgegengesetzten Richtung angibt, führt die Diskrepanz zwischen den vestibulären und optischen Eindrücken zu einer Verstärkung der Bewegungskrankheit. Durch optische Fixierung der Umwelt bei einer Autofahrt wird man jedoch wesentlich weniger kinetosekrank als beim Ausbleiben der visuellen Wahrnehmung des Bewegungsverlaufs (39). Da die Winkelgeschwindigkeit unseres Drehstuhls mit 72^{o}/sec nicht sehr hoch war, war anzunehmen, daß durch geöffnete Augen eine Fixierung der Umwelt möglich gewesen wäre, so daß unsere Versuchsanordnung mit verbundenen Augen zur Auslösung einer Kinetose geeigneter erschien.

Im Vergleich zu den Versuchsbeschreibungen anderer Autoren war die Drehgeschwindigkeit des Stuhls mit 72^{o}/sec sehr viel geringer als die 180^{o}/sec von Kubiczkowa (46) und Léger (53) oder die 215^{o}/sec von Eversmann (20). Zusätzlich waren die Kandidaten in diesen Versuchen oft über eine wesentlich längere Zeit gedreht worden. Da unsere Probanden wußten, daß nach 30 Minuten Drehzeit das Experiment beendet war, muß angenommen werden, daß viele aushielten, obwohl sie bei einer längeren Dauer der Drehzeit das Experiment früher abgebrochen hätten. Dagegen kann man allerdings einwenden, daß nur einer der 23 empfindlichen Probanden in der Serie ohne Medikamente länger als 18 Minuten ausgehalten hatte, so daß wir unsere Experimente schon nach dieser Zeit hätten abbrechen können.

Die bei der Versuchsanordnung von Eversmann (20) praktizierte Beschleunigung von $15^{o}/sec^{2}$ fiel hier als zusätzlicher Reiz ebenfalls weg, so daß ein Vergleich mit diesen Versuchen nicht so ohne weiteres angestellt werden kann. Bei den Versuchen von Eversmann et al. (20) war es bei 33 der 35 Probanden zu einer manifesten Kinetose mit Erbrechen gekommen. Sie waren aber einem wesentlich stärkeren Kinetosereiz ausgesetzt gewesen. Auffallenderweise hatte sich jeder länger als 15 Minuten drehen lassen bis es zur Kinetose

kam. Auch wenn die Drehgeschwindigkeit des Stuhls bei Eversmann et al. (20) und anderen Autoren (46, 53) größer war als in unseren Experimenten, so bedeutet das nicht automatisch, daß ein stärkerer Reiz ausgelöst wurde, da eventuell die Pausen zwischen den Kopfbewegungen bei Eversmann als Erholungszeit dienen konnten. Der schnelle Wechsel der Kommandos ließ das bei uns nicht zu. Brand und Perry (4) wiesen darauf hin,daß bei der Drehgeschwindigkeit über 60°/sec hinausgegangen werden sollte, da der physiologische Meßbereich der Cupulae zwischen 2°/sec und 60°/sec liegt. O'Hanlon (37) stellte fest, daß nur eine bestimmte Korrelation von Drehgeschwindigkeit und Geschwindigkeit der Kopfbewegung den höchsten Kinetoseindiz besitzt, während höhere wie niedrigere Geschwindigkeiten wesentlich schwächer als Reiz wirken.

Da unsere Probanden sich freiwillig gemeldet hatten, kann angenommen werden, daß es sich um eine Vorselektion handelte. Die Personen, die mit einer gewissen Furcht vor einer Kinetose - aufgrund früherer unangenehmer Erlebnisse - behaftet waren, hatten sich gar nicht für die Teilnahme am Drehstuhlversuch gemeldet oder hatten sich nach der Vorinformation über den Versuchsablauf nicht zur Teilnahme entschieden. Diejenigen Versuchspersonen, die sich bereit erklärten, waren daher meist hoch motiviert, die Kinetoseprovokation möglichst lange auszuhalten. So kann bei vielen von ihnen eine Tendenz zur Dissimulation der subjektiven Kinetosesymptomatik angenommen werden, wie sie auch von Lêger (53) beschrieben worden ist. Immerhin waren 6 unserer Probanden schon nach den ersten Oberkörperbewegungen auf dem Drehstuhl so bewegungskrank geworden, daß sie nach einer Drehzeit von 1 - 5 Minuten aufgaben. Trotzdem standen sie die Medikamenten-Serie durch.

Die psychophysiologische Testreihe stellte für die Kandidaten kaum eine große Belastung dar, wie aus dem Verhalten der Hormone geschlossen werden kann. Blutdruck und Pulsschlag, die während des Versuchsablaufs wiederholt kontrolliert wurden, zeigten zwischen dem Zeitpunkt I und dem Zeitpunkt II ebenfalls keine Veränderungen. Auch Uhlich (96) hatte beschrieben, daß seine Probanden durch einen psychophysiologischen Test keine Erhöhung der Vasopressinspiegel erfahren hatten. Bei unseren Versuchspersonen waren die ADH-

Werte etwas erhöht gewesen. Hierfür könnte 1.) eine leichte Belastung durch unsere wesentlich längere und anstrengendere psychophysiologische Testserie verantwortlich sein, die 20 Minuten erhöhte Konzentration erforderte, 2.) eine gewisse antizipatorische Erregtheit vor dem Kinetosestreß und 3.) Nikotingenuß in der Pause. Es war zwar Nikotinabstinenz und Kaffee- oder Teeverzicht erbeten worden; wir konnten dies aber nicht überprüfen. Auch Eversmann (20) weist darauf hin, daß Wagner et al. bei psychologischen Tests einen leichten Anstieg von Vasopressin beobachtet hatten. Miller und Graybiel (61) stellten fest, daß ihre Probanden, falls sie schon erste Zeichen einer Bewegungskrankheit gezeigt hatten, bei weiterer Provokation durch den Drehreiz sehr schnell bewegungskrank wurden und mit Erbrechen, Übelkeit und Schweißausbruch antworteten. Bei uns zeigten die Probanden aus der Reihe der von uns als unempfindlich und mäßigempfindlich bezeichneten Personen nach einem Anstieg wieder einen Abfall der Kinetosesymptomatik, so daß die Kinetosepunkte am Versuchsende geringer waren als die maximal angegebenen Kinetosesymptome, d.h. sie hatten während der Rotation eine Besserung erfahren. Das spricht für eine schnelle Habituation an den Kinetosereiz.

4.3 Diskussion der Kinetosekriterien

4.3.1 Beurteilung der Bewegungskrankheit nach subjektiven Kinetoseangaben

In den meisten Studien über Kinetose wurde die Schwere der Kinetose entweder anhand der Kinetosepunkte (5, 57) beurteilt oder die tolerierte Drehzeit gemessen, bis es zu einem bestimmten Ausmaß der Kinetose gekommen war (20, 29, 46, 47, 55, 110). In unserer Arbeit wurde versucht, diese beiden Kriterien unter dem Begriff "korrigierte Kinetosepunktzahl" zusammenzufassen. Die negative Korrelation der Kinetosepunktzahl mit der Drehzeit weist darauf hin, daß die Kinetose nicht einfach mit der Dauer der Drehung kontinuierlich zunimmt bis es zum Erbrechen kommt. Nach den Beobachtungen von Eversmann (20) kann man vielmehr erkennen, daß

die Kinetosesymptomatik während einer längeren Drehperiode sehr niedrig bleibt, um dann ab einem gewissen Zeitpunkt plötzlich sehr schnell anzusteigen.

Je empfindlicher der Einzelne gegenüber der Bewegungskrankheit ist, desto eher muß man erwarten, daß er den Versuch abbricht. Miller und Graybiel (61) konnten feststellen, daß die Versuchspersonen, die über das Stadium der angehenden Übelkeit hinaus weitergedreht wurden, unweigerlich eine manifeste Kinetose mit Erbrechen erlebten. Daher mußte die Kinetosepunktzahl der Probanden, die unseren Versuch vorzeitig abgebrochen hatten, noch ergänzt werden, um die Ergebnisse mit den anderen Probanden, die die vollen 30 Minuten toleriert hatten, vergleichen zu können. Die negative Korrelation der Drehzeit mit der Kinetosepunktzahl bildet darüberhinaus die Grundlage, die Kandidaten je nach Empfindlichkeit in 3 Gruppen einteilen zu können. Auch Graybiel (26) hatte schon eine ähnliche Einteilung vorgenommen.

Wichtig war auch die Einbeziehung der Drehzeit in unsere Betrachtung, da das Verhalten von Hormonen bestimmt werden sollte und eine gewisse Latenzzeit der vermuteten komplexen hypothalamisch gesteuerten Vorgänge angenommen werden muß: innerhalb einer Drehzeit von wenigen Minuten kann man noch nicht erwarten, daß Hormone in großen Mengen ausgeschüttet werden. Vor allem trifft dies für Wachstumshormon und Cortisol zu, wobei die Hormonspiegel 45 Minuten nach Rotationsende oft höher waren als unmittelbar danach.

4.3.2 Beurteilung der Bewegungskrankheit nach Hormonverhalten

Prolaktin, Wachstumshormon, Cortisol und antidiuretisches Hormon stiegen bei allen Probanden während der Drehung an. Dies bestätigt frühere Untersuchungen (20, 96). Vergleicht man insgesamt die Hormonwerte aller Versuchspersonen der Serie ohne Medikamente mit denen von Eversmann et al. und Uhlich (20, 96), so ergibt sich bei Prolaktin und Cortisol nahezu der gleiche Anstieg, während der Anstieg bei Wachstumshormon und Vasopressin weniger als die Hälfte ausmachte, wie es Tabelle XXIX zeigt.

Tab.XXIX

Vergleich der Ergebnisse der Hormonänderungen unter Kinetosebelastung von Eversmann et al. und Uhlich (20, 96) mit unseren Ergebnissen.

		in Ruhe ($\bar{x} \pm$ SEM)	Maximum ($\bar{x} \pm$ SEM)	Maßeinheit	Faktor
ADH	Eversmann et al. Uhlich	2,2 ± 0,31	53,7 ± 4,6	pg/ml	24,4
	unsere Ergebnisse	3,0 ± 0,5	28,1 ± 6,9		9,4
HGH	Eversmann et al.	0,7 ± 0,1	9,8 ± 1,2	ng/ml	14,0
	unsere Ergebnisse	0,95± 0,37	6,2 ± 0,97		6,5
PRL	Eversmann et al.	147 ± 7,0	311 ±26	µU/ml	2,1
	unsere Ergebnisse	177 ±15,0	358 ±36		2,0
Cortisol	Eversmann et al.	10,1 ± 1,2	21,3 ± 1,4	µg/dl	2,1
	unsere Ergebnisse	12,3 ± 1,0	18,6 ± 2,0		1,5

Dabei war in unserer Serie im Gegensatz zu Eversmann et al. der Wert zum Zeitpunkt I als Bezugswert angenommen worden, während Eversmann et al. (20) den niedrigsten Wert, der spät nach dem Experiment auftrat, gewählt hatten. Ein weiterer Grund für die Diskrepanz kann auch in dem schon erwähnten geringeren Grad der Kinetose gesucht werden. Unsere Probanden waren nie einer so großen Belastung ausgesetzt gewesen, und daher hatte ihr Organismus möglicherweise weniger Streßhormone ausgeschüttet. Da bei unseren Versuchen nicht ausgeschlossen werden konnte, daß die Wachstumshormonspiegel analog den Versuchen von Eversmann auch zwischen Zeitpunkt III und IV noch wesentlich höher gestiegen waren als zum Zeitpunkt IV, könnte der unterschiedlich starke Anstieg der Hormone auch dadurch zu erklären sein.

Wie in Tab.XIX gezeigt wird, gab es zwischen den Hormonanstiegen von Prolaktin, Wachstumshormon und Cortisol und der Kinetosesymp-

tomatik und der Drehzeit einige bemerkenswerte Zusammenhänge: Obwohl eine relativ große Streuung im Verhalten des Prolaktin festzustellen war, ist die positive Korrelation (r = 0,43) des Prolaktinanstiegs mit den Kinetosepunkten auffallend. Es ergab sich zwar nur eine schwache negative Korrelation des Hormonanstiegs mit der Drehzeit, es unterstreicht aber die Tatsache, daß Kinetosepunktzahl und Drehzeit in einem negativen Verhältnis zueinander stehen und Prolaktin ebenfalls nicht mit der Drehdauer kontinuierlich zunimmt. Bei der Untersuchung des Wachstumshormons zeigte sich eine späte Reaktion des Hormons auf den Kinetosereiz, d.h. 45 Minuten nach Rotationsende waren die HGH-Spiegel noch einmal höher angestiegen als unmittelbar nach Beendigung der Drehung, wie es schon von Eversmann et al. (20) beschrieben worden war. Stellten Eversmann et al. (20) keinen signifikanten Anstieg unmittelbar nach Beendigung des Drehstuhlversuchs fest, so konnte in unserer Versuchsanordnung eine signifikante Ausschüttung von Wachstumshormon gemessen werden, die von der Drehzeit und nicht der Empfindlichkeit abzuhängen schien, wie die Korrelation des Hormonanstiegs mit der Drehdauer belegt (Tab.XIX). Die Hormonanstiege zwischen Zeitpunkt III und IV sowie zwischen Zeitpunkt II und IV korrelierten jedoch nicht mit der Drehzeit.

Während des Drehstuhlversuchs wurde, wie Dahl (15), Kohl (45) und Eversmann et al. (20) schon erkannt haben, ebenfalls vermehrt Cortisol ausgeschüttet. Es zeigte sich dabei ein Anstieg der Cortisolspiegel entsprechend der Kinetosesymptomatik der Probanden. Auch hier kam es bei den kinetoseempfindlicheren Kandidaten zu einer weiteren Hormonausschüttung zum Zeitpunkt IV gegenüber Zeitpunkt III, was eigentlich nicht erstaunen sollte, da der Hormonanstieg zwischen Zeitpunkt II und Zeitpunkt IV ebenfalls mit der Kinetosesymptomatik signifikant korrelierte. Von großem Interesse in dieser Arbeit war die Klärung der Frage, wie die Hormone innerhalb der 3 Empfindlichkeitsgruppen ausgeschüttet werden:

Trotz der Korrelation der Kinetosepunkte mit dem Hormonanstieg konnte bei Prolaktin kein Unterschied beim Hormonanstieg zwischen den Unempfindlichen und den Mäßigempfindlichen beobachtet werden. In der Gruppe der Empfindlichen wurde dagegen durchschnitt-

lich 150 µU/ml mehr Prolaktin als bei den beiden anderen Gruppen bei der Drehbelastung ausgeschüttet. Da die Empfindlichen sich nur 9,8 Minuten hatten drehen lassen, war der Anstieg pro Minute daher 13 x stärker in dieser Gruppe als in den beiden anderen Gruppen.

Da während der Drehbelastung der Anstieg des Wachstumshormons mit der Drehzeit korrelierte, war zu erwarten, daß der Anstieg in der Gruppe der Unempfindlichen und Mäßigempfindlichen zwischen Zeitpunkt II und Zeitpunkt III wesentlich höher war als der in der Gruppe der Empfindlichen. Zwischen Zeitpunkt III und Zeitpunkt IV war dagegen bei den Empfindlichen das meiste Wachstumshormon ausgeschüttet worden und bei den Unempfindlichen waren die Hormonspiegel zum Zeitpunkt IV wieder abgefallen. Ob zum Zeitpunkt IV der Gipfel des Hormonanstiegs bei den Mäßigempfindlichen und den Empfindlichen schon erreicht war, kann aus unserer Anordnung nicht geklärt werden. Aus der Studie von Eversmann et al. (20) muß man folgern, daß das Wachstumshormon seine höchsten Spiegel zwischen 15 und 30 Minuten nach dem Halt des Drehstuhls erreicht, also zwischen unseren Zeitpunkten III und IV.

Da die Cortisolspiegel ebenfalls mit der Kinetosesymptomatik korrelierten, war je nach Empfindlichkeit mehr oder weniger Cortisol während der Rotation und zum Zeitpunkt IV ausgeschüttet worden. Der Anstieg pro Minute war in der Gruppe der Empfindlichen am stärksten gewesen, der in der Gruppe der Unempfindlichen am geringsten. Auch beim Cortisol lagen die Werte der Mäßigempfindlichen und der Empfindlichen zum Zeitpunkt IV im Durchschnitt höher als zum Zeitpunkt III, wie dies beim Wachstumshormon bereits beobachtet werden konnte. Der Cortisolspiegel war bei den Unempfindlichen zum Zeitpunkt IV schon wieder abgefallen. Da die Hormonwerte während der 1. psychophysiologischen Testreihe vom Zeitpunkt I zum Zeitpunkt II bei allen 3 Gruppen leicht gesunken waren und ein Teil der Versuchspersonen bis zu 24 Stunden nach Versuchsende Probleme mit Übelkeit und Schwindel hatte, können diese erhöhten Hormonspiegel zum Zeitpunkt IV kaum auf die 2. psychophysiologische Testserie zurückgeführt werden, sondern können nur von der Drehstuhlbelastung herrühren.

Die Vasopressinanstiege zwischen den Unempfindlichen und den Mäßigempfindlichen waren wesentlich geringer ausgefallen als zwischen letzteren und Empfindlichen. Vor allem wird der Unterschied im Hormonanstieg deutlich, wenn man die kürzere Drehzeit der Empfindlichen in die Betrachtung miteinbezieht: der Anstieg pro Minute Drehzeit war bei den Empfindlichen fast 8 x so groß. Trotzdem konnte keine Korrelation zwischen dem Hormonanstieg und der Kinetosesymptomatik errechnet werden. Die eindeutig höchsten Anstiege waren von Uhlich (96) in der Gruppe gemessen worden, die eine ausgeprägte Kinetose mit Würgen und Erbrechen gezeigt hatte. In unseren Versuchen waren die Probanden nie bis zu diesem Schweregrad gelangt.

Betrachtet man die Einteilung der Schwere der Kinetose von Uhlich (96), so findet man, daß der Vasopressinanstieg der Gruppe der Kinetoseeinteilung M O, der Probanden nämlich, die keinerlei Kinetosesymptome angegeben hatten, von dem der Gruppe M II / M III, also jenen Versuchspersonen, die unter einer Reihe von Kinetosesymptomen litten, und diese wiederum von den Probanden der Kinetoseeinteilung M IV, den Versuchspersonen mit der ausgeprägten Bewegungskrankheit mit Übelkeit und Erbrechen, zwar unterschieden werden konnte, daß aber von den Versuchspersonen der Kinetosegruppen M II und M III jeweils etwa genau soviel antidiuretisches Hormon ausgeschüttet worden war. Und in diese beiden Gruppen war der größte Teil unserer Probanden einzuordnen. Offenbar reichte die Drehstuhlbelastung nicht aus, um das Hormonverhalten dieser beiden Empfindlichkeitsgruppen differenzieren zu können. Bei einer Korrelationsberechnung der Kinetosepunkte mit dem Hormonanstieg gelang es nicht, die Ergebnisse von Uhlich zu wiederholen, da 4 Probanden der angeblich Unempfindlichen sehr deutliche Hormonanstiege und 4 der Empfindlichen sehr geringe Hormonanstiege aufwiesen. Während es sich bei den letzteren leicht erklären läßt, daß die Hormonausschüttung in der kurzen Zeit von 1 - 5 Minuten noch nicht so ausgeprägt sein konnte, so spielten bei den anderen 4 Probanden sicher Dissimulation und die Individualität der Ausschüttungsmuster eine Rolle. Bei jeweils 3 - 4 Kandidaten aus der Gruppe der Unempfindlichen und der Mäßigempfindlichen waren ebenfalls stark erhöhte Prolaktin- und Wachstumshormonspiegel gemessen wor-

den, bei 1 Probanden stieg auch der Cortisolspiegel um mehr als 20 µg/dl an, obwohl der Kandidat 30 Minuten Drehzeit auf dem Drehstuhl toleriert hatte und nur 5 Kinetosepunkte angegeben hatte. Schon Uhlich hat darauf hingewiesen, daß das antidiuretische Hormon nicht nur während des Drehstuhlversuchs steigt, sondern daß sich der Drehstuhlstopp bei einigen Probanden als zusätzlicher Streßfaktor (96) erwies und so ein zweiter Gipfel der ADH-Ausschüttung bei Drehstuhlversuchsende entsteht.

Im Gegensatz zu Kohl (45), der beobachtet hatte, daß die Ausgangswerte vor Versuchsbeginn in seinem Kollektiv bei den Unempfindlichen niedriger lagen als bei den Empfindlichen, konnten wir keinen Unterschied der Ausgangswerte zum Zeitpunkt II feststellen.

4.4 Diskussion der Placebowirkung auf die Bewegungskrankheit

Eine eindeutig geringere Kinetosesymptomatik war nach der Einnahme eines Placebopräparates unter den 18 beobachteten Versuchspersonen aufgetreten. Auch die tolerierte Drehzeit war bei den 18 Probanden 8,7 Minuten länger gewesen, so daß die negative Beziehung zwischen Kinetosepunktzahl und Drehzeit sich auch hier bestätigen ließ. Die korrigierte Kinetosepunktzahl nahm folgerichtig deshalb von 52,9 auf 33,0 stark ab. Hierfür dürfte eine Reihe von Gründen verantwortlich sein. Wie schon lange bekannt ist, wirken bei der Bewegungskrankheit, wenn wir schon von einer Krankheit sprechen wollen, obwohl gerade ihr Nichtauftreten bei entsprechender Reizexposition pathologisch ist und einen Hinweis auf einen Defekt im Innenohr gibt (25, 62), viele psychische Momente mit. An ein Bewegungs- bzw. Beschleunigungsmuster adaptiert der Mensch sich verschieden schnell. Das bedeutet aber nicht, daß die Person dann andere Provokationen der Kinetose gleichermaßen toleriert (27, 36, 66), vielmehr kommt es geradezu zu einem Reboundphänomen, einer Steigerung der Symptomatik, falls ein anderes Bewegungsmuster angewendet wird. Die Konflikttheorie glaubt als Ursache der Kinetose die sich widersprechenden Informationen des optischen, vestibulären und kinästhetischen Systems erkannt zu haben (48). Diese Informationen widersprechen sich aber zum

Teil nur deshalb, weil sie dem Empfänger bisher unbekannt waren. Ob man nun dieses Organsystem den neuen Gegebenheiten anpassen kann (27, 31, 55) oder ob eine Habituation durch ein wiederholtes Aussetzen desselben Reizes einsetzt (46), darüber läßt sich bis heute nur spekulieren (42). Für die Adaptation spricht vor allem, daß Astronauten und auch Seeleute bei der Rückkehr auf festes Land beim normalen Gehen oft eine Kinetose verspüren (Mal de débarquement) (48).

Über die Wirkung von Placebo gibt es eine Reihe von Studien. Gerade bei Krankheiten oder Zuständen, bei denen die Psyche des Menschen beteiligt ist - und dazu müssen wir die Bewegungskrankheit zählen (89) - wirken Placebogaben oft erstaunlich gut (4). In den Drehstuhlversuchen von Brandt et al. (5) und McCauley et al. (12) wurde eine durchschnittliche Besserung der Kinetosesymptomatik von bis zu 60 % aufgezeigt. Brand und Perry (4) wiesen darauf hin, daß es trotz der Gabe immer höherer Dosen Scopolamin noch Probanden gab, die durch das Placebo eine bessere Wirkung verspürt hatten. Einige unserer Probanden zeigten trotz Placebogabe gegenüber dem Vorexperiment ohne Medikamente eine Zunahme der Kinetosesymptome. Bereits Kubiczkowa kam bei ihren Versuchen (46) zu diesem Ergebnis. Auch durch Medikamente konnten wir bei den genannten Probanden keine Besserung der Kinetose erzielen. Teilweise gaben diese Kandidaten zu, regelrecht Angst entwickelt zu haben, die sich von Drehstuhlexperiment zu Drehstuhlexperiment gesteigert hat.

Unter einem wirksamen Antiemetikum soll es zu einer geringeren Kinetosesymptomatik kommen, so daß eventuell längere Drehzeiten ausgehalten werden können. Folglich muß man annehmen, daß das Hormonverhalten durch den Einfluß der Medikamente dem gleicht, das bei Unempfindlichen auftritt, d.h. daß während der Drehung wenig Prolaktin, Cortisol und antidiuretisches Hormon ausgeschüttet werden, und daß der Hormonanstieg bei Cortisol und Wachstumshormon zwischen Zeitpunkt III und Zeitpunkt IV gering ist. Ob diese Hypothese zutrifft, soll der Vergleich: Placebo - Serie ohne Medikamente klären.

Bei Prolaktin war zwar der Gesamtanstieg während der Drehexposition unter Placebogabe nur unwesentlich niedriger als in der "NIL"-Serie, aber der Anstieg pro Minute bei Placeboeinnahme war fast nur mehr halb so groß. Wenn auch der Anstieg pro Minute Drehzeit immer noch ca. 5 x stärker war als bei den Unempfindlichen und den Mäßigempfindlichen, so war die Tendenz relativ eindeutig, zumal 10 der Probanden weniger Prolaktin ausgeschüttet hatten als in der Serie ohne Medikamente.

Der Wachstumshormonspiegel war bei der Drehbelastung nach Placebogabe um 0,7 ng/ml weniger angestiegen als in der Serie ohne Medikamente, und dann vom Zeitpunkt III zum Zeitpunkt IV nur mehr um 0,4 ng/ml gegenüber 1,8 ng/ml in der "NIL"-Serie. Kann man noch anführen, daß der Unterschied zwischen Zeitpunkt II und Zeitpunkt III daher rührt, daß die Versuchspersonen eine längere Drehdauer toleriert hatten, und der Hormonanstieg während der Drehexposition von der Drehzeit abhängt, so ist der wesentlich niedrigere Anstieg unter Placeboeinnahme zwischen Zeitpunkt III und Zeitpunkt IV eher auf eine Besserung der Kinetosesymptomatik zurückzuführen, wie es auch das Hormonverhalten der Unempfindlichen in der "NIL"-Serie gezeigt hatte. Auch der Anstieg pro Minute war vom Zeitpunkt II zum Zeitpunkt III fast um die Hälfte geringer nach Placebogabe als in der Serie ohne Medikamente. Zudem waren bei nur mehr 3 Probanden in der Placeboserie höhere Wachstumshormonausschüttungen gefunden worden als in der Serie ohne Medikamente.

Die Cortisolspiegel der 13 Versuchspersonen waren zum Zeitpunkt III um 2,3 µg/dl höher nach Placeboeinnahme als in der Serie ohne Medikamente. 8 der 13 Probanden hatten dabei mehr Cortisol ausgeschüttet. Der Anstieg pro Minute Drehdauer war unter Placebo wie in der "NIL"-Serie der gleiche geblieben, so daß hier ein Anstieg des Cortisol gemäß einer längeren Drehzeit festzustellen war und nicht wie in der "NIL"-Serie der Hormonanstieg allein von der Kinetosesymptomatik abhing. Während aber die Cortisolspiegel zum Zeitpunkt IV in der Serie ohne Medikamente noch einmal höher waren als zum Zeitpunkt III, kam es unter dem Einfluß der Placebomedikation zu einem Absinken. Zwar war der Kinetosereiz durch

den Drehstuhl noch sehr groß, doch schien unter Placebo die Reizdauer kürzer geworden zu sein und ein Gewöhnungseffekt eingesetzt zu haben.

Unter Placebogaben waren die Vasopressinspiegel noch etwas stärker angestiegen als im 1. Versuch ohne Medikamente, wobei genau die Hälfte der 12 Probanden beim 2. Mal noch höhere Anstiege von antidiuretischem Hormon hatte, doch blieb der Anstieg pro Minute Drehzeit mit 2,8 pg/ml deutlich unter den 4,0 pg/ml in der "NIL"-Serie. Da die Vasopressinspiegel der Mäßigempfindlichen und Unempfindlichen pro Minute ebenfalls wesentlich niedriger angestiegen waren als die der Empfindlichen, dürfte eine Tendenz zu erkennen sein.

Das Ausschüttungsmuster der Hormone Cortisol und Vasopressin ließ sich einigermaßen zuverlässig voraussagen, wie die statistisch signifikanten Korrelationen der Hormonanstiege unter Placebo und in der "NIL"-Serie zeigten. Die Maximalspiegel von antidiuretischem Hormon unter Placebo und in der Serie ohne Medikamente korrelierten zudem noch mit r = 0,44, was wegen der kleinen Anzahl von Probanden jedoch nicht signifikant war. Auch das weist darauf hin, daß die Placebowirkung auf die Vasopressinspiegel am geringsten war, und somit die Ausschüttung von Vasopressin spezifisch für Kinetose zu sein scheint, wie es Eversmann (20) schon postuliert hatte.

4.5 Bewertung der Medikamentenwirkung auf die Kinetosesymptomatik und die Hormonspiegel im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren.

Trotz der relativ geringen Anzahl der uns zur Verfügung stehenden empfindlichen Probanden (n = 18) hatten wir versucht, eine große Anzahl gängiger Mittel gegen Bewegungskrankheit einzusetzen. Die bisherigen Studien untersuchten entweder eine Verbesserung der subjektiven Kinetosesymptomatik, die sich in einer längeren Drehzeit und damit einer Zunahme der tolerierten Kopfbewegungen ausdrückte (46, 96, 105) oder sie verglichen die Anzahl der Proban-

den, die unter einem bestimmten Medikament erbrochen hatten, mit der Anzahl der Probanden, die unter Placebo erbrochen hatten (4, 12, 13, 29, 40, 49, 59, 112). Die Zahl der Versuchspersonen betrug dabei meist zwischen 8 und 18 (5, 25, 28, 57).

Unser Kriterium über die Güte des Medikamentes war zunächst einmal die korrigierte Kinetosepunktzahl, eine Kombination von Drehzeit und Kinetosesymptomatik. Bei Placebomedikation war in den ersten beiden lateinischen Quadraten die ausgeprägteste Kinetosesymptomatik zu beobachten, während sie unter Meclizin mit Ephedrin, transdermal therapeutischem System Scopolamin und Cinnarizin im 3. und 4. lateinischen Quadrat noch stärker war.

Betrachtet man die Medikamente, bei denen eine wesentlich geringere Kinetosesymptomatik und/oder eine kürzere Drehzeit als unter Placebogabe aufgetreten war, so findet man in den einzelnen lateinischen Quadraten Medikamente wie Meclizin, Promethazin mit Ephedrin, orales Scopolamin und Dimenhydrinat - Antiemetika, die von Kubiczkowa (46), Brand (4), Money (66) und Graybiel (26, 28) auch schon als die wirksamsten gegen Kinetose beschrieben wurden. Überraschenderweise war das Mischpräparat Rodavan® bei den 4 Probanden des 2. lateinischen Quadrats besser als Dimenhydrinat. Während orales Scopolamin im 3. und 4. lateinischen Quadrat unter 10 Versuchspersonen als das effektivste Medikament eingestuft werden konnte, war es im 1. lateinischen Quadrat nach Einnahme von oralem Scopolamin zur schwersten Kinetosesymptomatik gekommen. Auffallend war auch die Tatsache, daß die transdermale Applikationsform von Scopolamin im 3. und 4. lateinischen Quadrat zu höheren korrigierten Kinetosepunkten führte als das Placebopräparat, obwohl Graybiel von guten Ergebnissen mit dem TTS Scopolamin berichtete (29). Waren unter Meclizin die Kinetosesymptome geringer und die Drehzeit kürzer, so war das mit dem Zusatz von Ephedrin bei den 5 Versuchspersonen des 3. lateinischen Quadrats nicht der Fall, was damit den Ergebnissen von Brand und Perry (4) widersprach.

Aus verschiedenen Untersuchungen über den Anstieg von sog. "Streßhormonen" nach bestimmten psychischen und physischen Streßbela-

stungen war ein ganz bestimmtes Ausschüttungsmuster festzustellen (20, 73, 114), das nur in der jeweiligen Streßsituation auftrat. So schien es gerechtfertigt, die Medikamenten- bzw. Placebowirkung anhand aller 4 hier untersuchten Hormone zu beurteilen.

Wegen der großen Streubreite der Hormone und der unterschiedlichen Wirkung der Medikamente auf die einzelnen Versuchspersonen, wie sie Graybiel (25) ebenfalls beobachtet hatte, konnte die Varianzanalyse nicht angewandt werden. Gray et al. (24) wiesen 1983 darauf hin,daß in den bisherigen Studien keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der Antiemetika untereinander festgestellt werden konnten. Es waren nur signifikante Besserungen der Kinetosesymptomatik bei Einnahme der meisten Antiemetika im Vergleich zur Placebogabe zu erkennen.

Die Einführung von Platzziffern innerhalb der einzelnen lateinischen Quadrate erschien uns dabei als ein sehr sinnvolles System. Dabei schnitt das Placebo in den ersten 3 lateinischen Quadraten als das schlechteste "Medikament" ab. Auch in der Medikamentenserie fiel meist eine geringere korrigierte Kinetosepunktzahl mit einem geringeren Hormonanstieg von Prolaktin, Cortisol, Wachstumshormon und antidiuretischem Hormon zusammen, wie es bei unempfindlichen Probanden gemessen wurde. Durch die Zusammenfassung des Verhaltens der 4 Hormone sollten Ausreißer weitgehend eliminiert werden.

Bei Placebeoeinnahme waren die höchsten Hormonanstiege, insgesamt betrachtet, in den ersten 3 lateinischen Quadraten beobachtet worden, was damit für eine zusätzliche Wirkung der Antiemetika zu einem Gewöhnungseffekt oder Adaptationseffekt spricht. Lediglich im 4. lateinischen Quadrat war unter Dimenhydrinat eine ähnliche Hormonausschüttung zu sehen und ein noch schlechteres Ausschüttungsmuster nach Einnahme von Cinnarizin und nach Anwendung des transdermalen Scopolamin.

Während im 3. lateinischen Quadrat nach Applikation von TTS Scopolamin die Hormonsekretion am meisten verhindert worden war und die orale Verabreichungsform des Scopolamin wesentlich schlechter

abgeschnitten hatte, war das Gegenteil bei den 5 Versuchspersonen im 4. lateinischen Quadrat festzustellen.

Man muß annehmen, daß diese Unterschiede vorwiegend auf die geringe Anzahl von Probanden zurückzuführen sind. Es wurde deshalb jedes Medikament nur innerhalb des lateinischen Quadrats beurteilt.

Insgesamt wurde nach Anwendung folgender Medikamente eine geringere Hormonausschüttung von Prolaktin, Cortisol und antidiuretischem Hormon zwischen Zeitpunkt II und Zeitpunkt III sowie von Wachstumshormon zwischen den Zeitpunkten III und IV festgestellt als unter Placebo: bei Meclizin, Promethazin mit Ephedrin (im 1. und 3. lateinischen Quadrat), oralem Scopolamin (im 1., 3. und 4. lateinischen Quadrat), Rodavan® und Dimenhydrinat (im 2. lateinischen Quadrat).

Um über die Effektivität der Medikamente eine Aussage machen zu können, verglichen wir die zusammengefaßten Platzziffern aller Kinetosekriterien aus Tabelle XXI mit den Platzziffern der Wirkung auf die 4 Hormone. Dabei ergab sich in 6 der 18 Kombinationen kein Unterschied in den beiden Platzziffern, in 7 Fällen betrug der Unterschied nur 1 Platz und nur in 5 Fällen differierten die Platzziffern um mehr als 1 Platz, wobei das bei 3 Medikamenten für das 3. lateinische Quadrat zutraf. War im 3. lateinischen Quadrat TTS Scopolamin als das beste Medikament hinsichtlich der Hormonwirkung einzuordnen, so kam es unter dem selben Medikament zur stärksten Kinetosesymptomatik bei der kürzesten Drehzeit der 5 Probanden, so daß dieses Medikament schließlich schlechter als Promethazin mit Ephedrin und orales Scopolamin abschnitt. Unter oralem Scopolamin ergaben sich im 3. lateinischen Quadrat dagegen die wenigsten korrigierten Kinetosepunkte bei der zweitschlechtesten Wirkung auf die Hormonspiegel.

Für diese Unterschiede dürften zwei Gründe maßgeblich sein: zum einen muß man berücksichtigen, daß die Beurteilung der Kinetosesymptomatik weitgehend subjektiv erfolgte, zum anderen ist zu beachten, daß einige Probanden das Ausmaß ihrer Symptome zu dissimulieren versuchten. Die Motivation durchzuhalten, stellt ge-

nau das Problem dar, das bei der Auswahl von Versuchspersonen auftritt, wenn sie nach subjektiven Angaben ausgesucht werden, wie Léger (53) es beschrieben hat.

Daß die Placebomedikation im 3. lateinischen Quadrat zu den höchsten Hormonanstiegen insgesamt geführt hatte, während nach Anwendung von Meclizin und TTS Scopolamin höhere Kinetosepunkte angegeben worden waren als bei Placebo, läßt den Schluß zu, daß die Medikamentenwirkung mit Hilfe der Hormonspiegel objektiv beurteilt werden kann.

Beim Vergleich der zusammengefaßten Platzziffern aller Kinetosekriterien aus Tabelle XXI mit den Platzziffern der Hormonwirkung schnitten folgende Medikamente eindeutig besser ab als Placebo: Meclizin, Promethazin mit Ephedrin (im 1. und 3. lateinischen Quadrat), orales Scopolamin (im 1., 3. und 4. lateinischen Quadrat), Dimenhydrinat (im 2. und 4. lateinischen Quadrat), sowie Rodavan®; eine schlechtere Wirkung als bei Placebo wurde bei Cinnarizin und TTS Scopolamin beobachtet.

Daß sich Promethazin mit Ephedrin im 1. und 3. lateinischen Quadrat bei unseren Versuchspersonen wirkungsvoller erwies als orales oder transdermales Scopolamin, entspricht den Aussagen der Untersuchungen von Graybiel et al. (29). Wood et al. (113) folgerten aus ihren Untersuchungen, daß Promethazin mit Ephedrin das geeignete Medikament zur Prophylaxe der Kinetose darstellt, während Scopolamin bei schon eingetretener Bewegungskrankheit als Therapeutikum eingesetzt werden sollte.

Da laut Chandrasekaran (82) die Wirkspiegel im Blut bei oralem wie transdermal appliziertem Scopolamin gleich hoch sind, kann das schlechte Abschneiden des TTS Scopolamin nur dadurch erklärt werden, daß die Diffusionszeit wesentlich länger ist als bei oraler Aufnahme. Das TTS Scopolamin-Pflaster hätte demnach, wie Graybiel (28, 29) empfiehlt, am Vorabend appliziert werden sollen.

Berichtet Wood (111, 112) von einer Besserung der Kinetosesymptomatik durch das Sympathicomimetikum Amphetamin bei Meclizin und

Promethazin, so war die Medikation von Meclizin in unseren Versuchen effektiver als die mit Meclizin und dem Sympathicomimetikum Ephedrin. Dabei zeigte sich ein solches Verhalten nicht nur bei der Untersuchung der Hormonanstiege, auch die Kinetosesymptomatik war nach Einnahme von Meclizin geringer als bei Placebomedikation, nach Einnahme von Meclizin mit Ephedrin dagegen ausgeprägter.

Dimenhydrinat erwies sich in unseren Versuchen schlechter als orales Scopolamin und besser als Cinnarizin, was mit den Ergebnissen von Wood et al. (109) übereinstimmt.

Spricht Uhlich (96) in diesem Zusammenhang davon, daß die Abnahme der Hormonspiegel unter Medikation nichts mit einer tatsächlichen Besserung der Kinetosesymptomatik zu tun hat, so muß man dagegen einwenden, daß wir aufgrund der Kinetoseempfindlichkeit jeweils 3 Gruppen unterscheiden konnten, wobei die Empfindlicheren auch eine größere Hormonausschüttung zeigten. Es ist durchaus möglich, daß es, wenn man medikamentös in ein System eingreift, sowohl zu isolierten Antworten als auch zu einem Nebeneinander mehrerer Antworten kommt. Direkte Wirkungen der Medikamente auf die Hormonsekretion kann man aber, außer bei Metoclopramid, ausschließen. Hier kommt es über eine Hemmung der Dopaminrezeptoren zu einer Enthemmung der Prolaktinsekretion (106). Von Werder vermutet (106), daß es sich bei dem schon lange definierten Prolaktininhibiting factor (PIF) um nichts anderes als den Überträgerstoff Dopamin handelt. Da nach Teng et al. (93) nach 1 Stunde die höchsten Metoclopramidspiegel im Blut bei oraler Aufnahme zu messen sind, muß man die Abnahme der Prolaktinspiegel auf die Metabolisierung und den Abbau des Metoclopramid zurückführen. Daher wurde bei der Beurteilung von Metoclopramid die Wirkung dieses Medikaments auf den Prolaktinspiegel nicht berücksichtigt, und beim direkten Vergleich mit Dimenhydrinat und Rodavan® sowie der Placebomedikation wurden die Platzziffern ohne diejenigen der Prolaktinuntersuchung herangezogen.

Das Abschneiden des Medikaments Rodavan® als zweitbestes des 2. lateinischen Quadrats war überraschend, da es bisher noch nie beschrieben worden war. Zwar kann man einwenden, mit 4 untersuch-

ten Testpersonen könne man keine eindeutige Aussage machen, festzuhalten ist aber, daß die Tendenz eindeutig ist, da nicht nur die Kinetosesymptomatik niedrig blieb, sondern auch die Hormonanstiege niedrig blieben. In weiteren Untersuchungen sollten diese Befunde auf jeden Fall berücksichtigt werden. Britten (6) stellte fest, daß die psychophysiologische Leistungsfähigkeit durch Rodavan® nicht beeinträchtigt wird.

Da das Ausschüttungsmuster der 4 Hormone in den Empfindlichkeitsgruppen klar unterschieden werden konnte - unter Placebogabe neben einer Abnahme der Kinetosesymptomatik auch niedrigere Hormonanstiege als in der Serie ohne Medikamente beobachtet wurden und die Unterschiede in den Platzziffern der Medikamente nach korrigierten Kinetosepunkten wie nach Hormonwirkung gering waren - darf angenommen werden, daß das Ausmaß der Kinetose anhand der Hormonmessungen - und zwar aller 4 Hormone - ziemlich richtig, unabhängig von subjektiven Angaben, beurteilt werden kann.

4.6 Ausblick

Das bis jetzt bewährteste Mittel gegen Kinetose bleibt bei kritischer Betrachtung der Ergebnisse Gewöhnung und Adaptation. Wie Gundry (31) feststellte, spielen dabei die Fähigkeit, sich auf den Reiz umzustellen, wie auch die Empfindlichkeit eine Rolle. Da es aber oft nicht möglich ist, den Zeitraum abzuwarten, bis die Gewöhnung oder Adaptation einsetzt, war es notwendig, wirksame Medikamente zu erproben. Aussagen über die untersuchten Medikamente konnten wegen der geringen Anzahl von Versuchspersonen nur innerhalb der einzelnen lateinischen Quadrate getroffen werden. Die Ergebnisse von Wood (112) und Brand (4), daß orales Scopolamin, Dimenhydrinat und Promethazin mit Ephedrin wirksamer sind als Placebo, konnten bestätigt werden. Um die Güte von Meclizin und Rodavan® umfassender beurteilen zu können, wären neue Studien notwendig. Nur so könnte geklärt werden, ob die Wirkung von Meclizin und Rodavan® die von Promethazin mit Ephedrin und oralem Scopolamin übertrifft. Weitere Untersuchungen dieser Art, u.a. mit einer längeren Wirkungszeit von TTS Scopolamin, einer größeren

Zahl von Probanden und den wirksamsten Medikamenten unserer Serie müßten angestellt werden, um, auf der Suche nach dem Antiemetikum der Wahl bei der Bewegungskrankheit, der Lösung dieses Problems noch näher zu kommen.

5. Zusammenfassung

Eversmann et al. (20) hatten festgestellt, daß bei der Bewegungskrankheit die Hormonspiegel von PRL, HGH, Cortisol und ADH angestiegen waren. Anhand der Kinetosesymptomatik und der Hormonanstiege sollten Antiemetika auf ihre Eignung als Therapeutika gegen Kinetose untersucht werden.

39 männliche Probanden wurden experimentell durch den Corioliseffekt auf einem Drehstuhl hinsichtlich ihrer Kinetoseempfindlichkeit untersucht. Vor und nach der Drehstuhlexposition hatten sich die Kandidaten einer psychophysiologischen Testreihe zu unterziehen. 2 1/2 Stunden vor und unmittelbar vor dem Drehstuhlexperiment sowie unmittelbar danach und 45 Minuten später konnten bei 34 Probanden Blutproben abgenommen werden, aus denen die Plasmaspiegel von Prolaktin, Wachstumshormon, Cortisol und antidiuretisches Hormon mittels Radioimmunoassay bestimmt wurden.

Die empfindlichsten 18 Kandidaten wurden in 4 lateinische Quadrate à 4 bzw. 5 Probanden mit 3 bzw. 4 Medikamenten und 1 Placebo eingeteilt und durchliefen in den folgenden Wochen das selbe Experiment nach Einnahme eines der Medikamente oder des Placebo vier- oder fünfmal.

Als wirksame Medikamente gegen die Kinetose untersuchten wir die Antihistaminika Promethazin mit Ephedrin, Dimenhydrinat, Meclizin mit und ohne Zusatz von Ephedrin, Cinnarizin sowie Rodavan®, das Parasympathikolytikum in oraler und transdermaler Applikationsform und das Neuroleptikum Metoclopramid.

Die Kinetosesymptomatik wurde nach der Einteilung von Miller und Graybiel mit Punkten bewertet (61). Als weiteres Kriterium diente die tolerierte Drehzeit (maximal 30 Minuten) und die korrigierte Kinetosepunktzahl, eine Kombination aus Kinetosepunktzahl und Drehzeit.

Wegen der großen Anzahl von zu messenden Seren konnte der Aufbau des Radioimmunoassay für PRL und HGH nicht von von Werder et al.

(103, 105) übernommen werden. Die Dauer des Radioimmunoassay für PRL und HGH mußte durch entsprechende Verkürzungen der Vor- und Inkubationszeit vermindert werden. Durch Wegfall der Vorinkubationszeit der Seren mit dem 1. Antikörper und einer Tracerinkubationszeit von 14-18 Stunden konnten genügend empfindliche Prolaktinstandardkurven bei einer ausreichenden Bindungskapazität von ca. 25 % erreicht werden. Dadurch konnten auch die vorher benötigten Verdünnungen der Seren zum größten Teil wegfallen, da der Radioimmunoassay bei einem 50%-Intercept von 350 µU/ml Werte bis 6400 µU/ml noch messen konnte. Durch Vorinkubationszeit von 14 - 17 Stunden und kurzer Inkubationszeit von 5 Stunden konnte die Dauer des Radioimmunoassay für Wachstumshormon adäquat verkürzt werden, ohne daß ein größerer Empfindlichkeitsverlust eingetreten wäre. Kürzere Vorinkubationszeiten führten zu unempfindlicheren Standardkurven, bei einer Verlängerung der Tracerinkubationszeit über 12 Stunden hinaus kam es zu einer niedrigeren Bindungskapazität. Durch Zugabe von 500 µl 6 % Polyethylenglykol konnte auch die Inkubationszeit des 2. Antikörpers auf 15 Minuten verkürzt werden.

Der Cortisolradioimmunoassay wurde nach der Vorschrift von Stalla (88) übernommen. Es genügte dabei eine Menge von 3 µl pro Probe.

Der Radioimmunoassay für antidiuretisches Hormon mußte neu entwickelt werden. Im Prinzip übernahmen wir die Vorschrift nach Hayward et al. (34). Das Vasopressin wurde mit J^{125} mit Hilfe der Lactoperoxidase markiert. Bei Einsatz von 6 µg Vasopressin konnte eine spezifische Aktivität von 60 - 100 mCi/mg gemessen werden.

Die Seren wurden nach der Aceton/Petrolbenzinmethode extrahiert. Die besten Ergebnisse erhielten wir bei einer Extraktion mit 2 ml Aceton und der Aufbewahrung der aufgetauten Seren in einem Eiswasserbad. Das Aceton wurde durch den Vortexevaporator verdampft und die Proben wurden anschließend lyophilisiert. Zum Einsatz in den Assay wurden die Proben mit Veronalpuffer wieder aufgelöst und 300 µl je Einzelprobe eingesetzt. Die Wiederfindungsrate der Extraktion ergab 68 $\pm$ 4 %. Die Extraktion durch Äthanol erbrachte zwar eine höhere Wiederfindungsrate, da aber die Entfernung des Lösungsmittels Äthanol über 3 Tage dauerte, kam es zu einer Denaturierung der mit Äthnaol extrahierten Seren, so daß keine praktikab-

len Standardkurven erstellt werden konnten.

Durch die Extraktion ergab sich ein Verlust der Bindungskapazität und eine dadurch bedingte Empfindlichkeitsminderung. Eine Puffereichkurve, die nach der Aceton/Petrolbenzinmethode extrahiert wurde und eine extrahierte Serumeichkurve, deren Serum von einer diabetes insipidus Patientin stammte, verliefen nahezu identisch. Für die Erstellung der Eichkurven wurden die Standardkonzentrationen in Serum eingesetzt, dessen endogener Vasopressingehalt mit Charcoal extrahiert wurde.

Die Spezifität des Antikörpers gegen Argininovasopressin wurde mit einer Kreuzreaktion von 0,1 % mit Oxytocin, von 2,5 % mit DDAVP und von 58 % mit Lysinvasopressin nachgewiesen. Der 50%-Intercept betrug ca. 35 pg/ml; Werte größer als 2 pg/ml ADH konnten sicher von 0 pg/ml unterschieden werden. Der Intra-Assaykoeffizient betrug bei eingesetzten 15 pg/ml bzw. 25 pg/ml 11 %, bei 8 pg/ml 21 %, der Inter-Assaykoeffizient bei 36 pg/ml 18 %, bei 7 pg/ml 10 % und bei 12 pg/ml 18 %.

Die Trennung der gebundenen Hormonantikörperkomplexe von den freien Hormonen (bound und free) wurde anstatt mit 25 % PEG und Kaninchen γ-Globulin (Hayward, 34) mit 2. Antikörper und 6 % PEG durchgeführt, da dadurch eine höhere Bindungskapazität erreicht werden konnte.

Bei fast allen Probanden kam es zu einem Hormonanstieg während des Drehstuhlexperiments. Zwischen der Drehzeit und den korrigierten Kinetosepunkten war eine signifikante negative Korrelation von 0,89 ($p < 0,001$) festzustellen. Der Hormonanstieg von Prolaktin und Cortisol korrelierte mit den maximalen Kinetosepunkten, der Hormonanstieg von Wachstumshormon unmittelbar während der Rotation negativ mit den maximalen Kinetosepunkten und positiv mit der ausgehaltenen Drehzeit.

Anhand der Kinetosepunkte und der Drehzeit konnten die Versuchspersonen in 3 Empfindlichkeitsgruppen eingeteilt werden: die Gruppe der Unempfindlichen, die die Drehzeit von 30 Minuten ausgehal-

ten hatten und dabei nicht mehr als 12 Kinetosepunkte angegeben hatten, die Gruppe der Mäßigempfindlichen, die sich ebenfalls 30 Minuten lang hatten drehen lassen, dabei aber mehr als 12 Kinetosepunkte erreicht hatten und die Gruppe der Empfindlichen, die das Experiment vor Ablauf der 30 Minuten abgebrochen hatten.

Der Anstieg des Prolaktinhormons war in der Gruppe der Unempfindlichen und Mäßigempfindlichen signifikant geringer als bei den Empfindlichen. Cortisol war 45 Minuten nach Beendigung des Drehstuhlversuchs in der Gruppe der Unempfindlichen statistisch weniger ausgeschüttet worden als in der Gruppe der Mäßigempfindlichen und der Empfindlichen. Während des Drehstuhlexperiments erhöhte sich die Vasopressinmenge im Blut bei den Empfindlichen auch signifikant stärker als in der Gruppe der Unempfindlichen und in der der Mäßigempfindlichen.

Durch die Placebogabe kam es zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Kinetosesymptomatik bei einer deutlichen Zunahme der ausgehaltenen Drehzeit. Auch konnte eine ausgeprägte Abnahme der Hormonanstiege bei Wachstumshormon, Prolaktin und Cortisol bei der Mehrzahl der Probanden beobachtet werden. Der Anstieg pro Minute war nach Placebogabe bei PRL, HGH und ADH wesentlich geringer als in der Serie ohne Medikamente. Damit kam die Hormonantwort der der Unempfindlichen sehr nahe.

Die Medikamentenwirkung auf Kinetosesymptome und Hormonanstiege zeigte eine große individuelle Streuung. Bei der Mehrzahl der Probanden waren Verbesserungen der Kinetosesymptome und auch geringere Hormonanstiege nach Einnahme der meisten Antiemetika im Vergleich zur Placeboeinnahme festzustellen. Es konnten jedoch keine statistisch signifikanten Aussagen über die Wirksamkeit der einzelnen Medikamente untereinander getroffen werden. Durch die Einführung von Platzziffern wurde eine Einordnung der Medikamente hinsichtlich Besserung der subjektiven Kinetosebeschwerden und hinsichtlich einer geringeren Ausschüttung der 4 Hormone ermöglicht. Beim Vergleich der zusammengefaßten Platzziffern der Kinetosekriterien mit den Platzziffern der Hormonwirkung betrug der Unter-

schied nur bei 5 von 18 Medikamenten mehr als 1 Platz. Durch die Messung der Hormonanstiege scheint ein brauchbares System gefunden worden zu sein, das Ausmaß der Kinetose unabhängig von subjektiven Angaben richtig beurteilen zu können. Rodavan® (eine Mischung aus Chlorphenoxamin, Chlortheophyllin u. Coffein), Meclizin, Promethazin mit Ephedrin, orales Scopolamin und Dimenhydrinat erwiesen sich bei der Mehrzahl der Probanden als gut wirksam, das transdermal applizierte Scopolamin und Cinnarizin dagegen schnitten schlechter ab als die Placebomedikation, wobei bei TTS Scopolamin die zu kurze Einwirkungszeit verantwortlich gemacht werden muß. Weitere Versuche mit Rodavan® wären notwendig, um unsere Ergebnisse überprüfen zu können.

6. Literaturverzeichnis

(1) AMICO, J.A., SEIF, S.M., ROBINSON, A.G.
Oxytocin in human plasma: Correlation with neurophysin and stimulation with estrogen
J. Clin. Endocrinol. Metab. 52: 988-993 (1981)

(2) BERSON, S.A., YALOW, R.S.
Principles of immunoassay of peptide hormones in plasma
In: ASTWOOD, E.B., CASSIDY, C.E., eds.
Clinical Endocrinology II,
New York - London,
Grune and Stratton 699-715 (1968)

(3) BOLTON, A.E.
Proteinmarkierungsmechaniken
Review 18, Amersham Buchler (1979)

(4) BRAND, J.J., PERRY, W.L.M.
Drugs used in motion sickness
Pharmacol. Rev. 18: 895-924 (1966)

(5) BRANDT, TH., DICHGANS, J., WAGNER, W.
Drug effectiveness on experimental optokinetic and vestibular motion sickness
Aerospace Med. 45: 1291-1297 (1974)

(6) BRITTEN, D.
Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß einiger verkehrsmedizinisch wichtiger Medikamente auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit
Zentrale für Wissenschaftliches Berichtswesen der Deutschen Versuchsanstalt für Luft- und Raumfahrt e.V.,
Bericht Nr. 231 (1962)

(7) BRONSTEIN, I.N., SEMENDJAJEW, K.A.
Taschenbuch der Mathematik, 20. Auflage
Thun und Frankfurt (Main)
Verlag Harri Deutsch (1981)

(8) BROWN DON, R., WOOD, CH.D.
Vestibular pharmacology
TIPS 1: 150-153 (1980)

(9) BRUCK, K.
Funktion des endokrinen Systems
In: SCHMIDT, TH., THEWS, G.
Physiologie des Menschen, 29. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York,
Springer Verlag, 658-660 (1977)

(10) BÜHLMANN LABORATORIES LTD
Anleitung zum ADH-Radioimmunoassay
Basel - Schweiz

(11) BUSER, K., KAUL, U.
Medizinische Psychologie,
Medizinische Soziologie, 1. Auflage
Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, (1978)

(12) McCAULEY, M.E., ROYAL, J.W., SHAW, J.E., SCHMITT, L.G.
Effect of transdermally administered scopolamine in preventing motion sickness
Aviat. Space Environ. Med. 50: 1108-1111 (1979)

(13) CHINN, H.I.
Evaluation of drugs for protection against motion sickness aboard transport ships
JAMA 160: 755-760 (1956)

(14) COLEHOUR, J.K., GRAYBIEL, A.
Research Report
Excretion of 17-hydroxycorticosteroids, catecholamines and uropepsin in the urine of normal persons and deaf subjects with bilateral vestibular defects following acrobatic flight stress
Pensacola, Fl. USA Naval School of Aviation Medicine, NASA Order No. R-47 (1963)

(15) DAHL, E.V., FRANKS, J.J., PRIGMORE, J.R., CRAMER, R.L.
Adrenal cortical response in motion sickness
Arch. Environ Health 7: 86-91 (1963)

(16) DHENIN, G.
Aviation Medicine
Physiology and human factors
London, Tri-Med. 468-493 (1978)

(17) DICHGANS, J., BRANDT, TH.
Optokinetic motion sickness and pseudo-coriolis effects induced by moving visual stimuli
Acta Otolaryng. 76: 339-348 (1973)

(18) EDWARDS, C.R.W.
Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-rindenachse
Amersham Buchler
Medizinische Monographie 10

(19) ERHARDT, F.W.
Einführung in die Verfahren der Radioimmunoassays
Laboratorium für klinische Chemie und Endokrinologie
II. Med. Klinik der Universität München

(20) EVERSMANN, T., GOTTSMANN, M., UHLICH, E., ULBRECHT, G., WERDER, K. VON, SCRIBA, P.C.
Increased secretion of growth hormone, prolactin, antidiuretic hormone, and cortisol induced by the stress of motion sickness
Aviat. Space Environ. Med. 49: 53-57 (1978)

(21) FOLLENIUS, M., BRANDENBERGER, G., LECORNU, C., SIMEONI, M., REINHARDT, B.
Plasma catecholamines and pituitary adrenal hormones in response to noise exposure
Eur. J. Appl. Physiol. 43: 253-261 (1980)

(22) FYHRQUIST, F., WALLENIUS, M., HOLLEMANS, H.J.G.
Radioimmunoassay of vasopressin in unextracted plasma
Scand. J. Clin. Lab. Invest.36: 841-847 (1976)

(23) GANONG, W.F.
Lehrbuch der Medizinischen Physiologie
3. Ausgabe
Berlin, Heidelberg, New York
Springer Verlag, (1978)

(24) GRAY, S., CHEUNG, B.S., MONEY, K., LANDOLT, J., CRAGG, R.
Effectiveness of combinations of antimotion sickness drugs
Preprints, Aerospace Med. Assoc. 61-62 (1983)

(25) GRAYBIEL, A.
Structural elements in the concept of motion sickness
Aerospace Med. 40: 351-367 (1969)

(26) GRAYBIEL, A.
Prevention and treatment of space sickness in shuttle-orbiter missions
Aviat. Space Environ. Med. 50: 171-176 (1979)

(27) GRAYBIEL, A.
Space motion sickness: Skylab revisited
Aviat. Space Environ. Med. 51: 814-822 (1980)

(28) GRAYBIEL, A., CRAMER, D.B., WOOD, CH. D.
Experimental motion sickness:
Efficacy of transdermal scopolamine plus ephedrine
Aviat. Space Environ. Med. 52: 337-339 (1981)

(29) GRAYBIEL, A., KNEPTON, J., SHAW, J.
Prevention of experimental motion sickness by scopolamine absorbed through the skin
Aviat. Space Environ. Med. 47: 1096-1100 (1976)

(30) GRAYBIRL, A., LACKNER, J.R.
A sudden-stop vestibulovisual test for rapid assessment of motion sickness manifestations
Aviat. Space Environ. Med. 51: 21-23 (1980)

(31) GUNDRY, A.J.
Estimated body rotation as a predictor of motion sickness susceptibility
Aviat. Space Environ. Med. 50: 917-920 (1979)

(32) HABERMANN, J., EVERSMANN, T., ERHARDT, F., GOTTSMANN, M., ULBRECHT, G., SCRIBA, P.C.
Increased urinary excretion of Triiodthyronine (T_3) and Thyroxine (T_4) and decreased serum thyreotropic hormone (TSH) induced by motion sickness
Aviat. Space Environ. Med. 49: 58-61 (1978)

(33) HAMMER, M.
Defects in osmoregulation of vasopressin secretion
Acta Med. Scand. 211: 133-137 (1982)

(34) HAYWARD, J.N., PAVASUTHIPAISIT, K., PEREZ-LOPEZ, F.R., SOFRONIEW, M.V.
Radioimmunoassay of arginine vasopressin in rhesus monkey plasma
Endocrinology 98: 975-981 (1976)

(35) HIXSON, W.C., GUEDRY, F.E.Jr., HOLTZMANN, G.L., LENTZ, J.M., O'CONNELL, P.F.
Airsickness during naval flight officer training
Nav. Aerosp. Med. Res. Lab.
Pensacola, Fl. (1979)

(36) HOMICK, J.L., RESCHKE, M.F., RYAN, P.C., LITTON, C.E., LACEY, C.L., BAKER, J.T.
Prediction of susceptibility to motion sickness
Preprints, Aerospace Med. Assoc. 166-167 (1983)

(37) O'HANLON, J.F., McCAULEY, M.E.
Motion sickness incidence as a function of the frequency and acceleration of vertical sinusoidal motion
Aerospace Med. 45: 366-369 (1974)

(38) HUSAIN, M.K., FERNANDO, N., SHAPIRO, M., KAGAN, A., GLICK, S.M.
Radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 616-625 (1973)

(39) JAY, W.M., JAY, M.S., HOYT, C.S.
Visual Suppression of motion sickness
N. Engl. J. Med. 307: 1091 (1982)

(40) JOHNSON, W.H., IRELAND, P.E.
Suppression of motion sickness by thiethylperazine (Torecan®)
Aerospace Med. 37: 181-183 (1966)

(41) KEIL, L.C., SEVERS, W.B.
Reduction in plasma vasopressin levels of dehydrated rats following acute stress
Endocrinology 100: 30-38 (1977)

(42) KELLERHALS, B.
Ursachen der Reisekrankheit
Ärztliche Praxis 21: 121-124 (1979)

(43) KENNEDY, R.E., WOOD, CH.D., GRAYBIEL, A., McDONOUGH, R.B.
Side effects of some antimotion sickness drugs as measured by psychomotor test and questionnaires
Aerospace Med. 37: 408-411 (1966)

(44) KLINKE, R.
Physiologie des Gleichgewichtssinnes, des Hörens, des Sprechens
In: SCHMIDT, TH., THEWS, G. (eds.)
Physiologie des Menschen
19. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag
263-268 (1977)

(45) KOHL, R.L., LEACH, C., HOMICK, J.L., LaROCHELLE, F.T.
Neuroendocrine changes associated with motion sickness susceptibility
Preprints, Aerospace Med. Assoc.: 82-83 (1983)

(46) KUBICZKOWA, J., LUKOMSKI, M., CZECH, S.
Wirksamkeit ausgewählter Arzneimittel zur Bekämpfung der Reisekrankheit
Luftfahrtmedizin, Gesundheitsdienst des Luftfahrt-Militärs
Militärinstitut der Luftfahrtmedizin
Übersetzung aus der polnischen
Sprache Nr. 3/68 (1980)

(47) LACKNER, J.R., GRAYBIEL, A.
Some influences of vision on susceptibility to motion sickness
Aviat. Space Environ. Med. 50: 1122-1125 (1979)

(48) LACKNER, J.R., GRAYBIEL, A.
Variations in gravitoinertial force level affect the gain of the vestibulo-ocular reflex: Implications for the etiology of space motion sickness
Aviat. Space Environ. Med. 52: 154-158 (1981)

(49) LAITINEN, L.A., TOKOLA, O., GOTHONI, G., VAPAATALO, H.
Scopolamine alone or combined with ephedrine in seasickness:
a double-blind, placebo-controlled study
Aviat. Space Environ Med. 52: 6-10 (1981)

(50) LAPAEV, E.V., USACEV, V.V
Symposium über das Problem der Bewegungskrankheit
Voenno - medicinskij zurnal Nr. 8/44: 80 (1979)
(Übersetzung aus dem Russischen)

(51) LEGER, A.
Mécanismes du mal des transports
Médecine Aéronautique et Spatiale,
Médecine Subaquatique et Hyperbare 20: 201-204
(1981)

(52) LEGER, A.
Aspects médico-physiologiques de la voltige aérienne
Médecine Aéronautique et Spatiale 21: 43-47
(1982)

(53) LEGER, A., BEZAMAT, G.
Sélection vestibulaire des cosmonautes
Médecine Aéronautique et Spatiale 21: 60-63
(1982)

(54) LEGER, A., MONEY, K.E., CHEUNG, R.S., LANDOLT, J.P.
Mal des transports et illusions sensorielles.
L'effet de rotations autour de l'axe horizontal
Médecine Aéronautique et Spatiale,
Médecine Subaquatique et Hyperbare 20: 11-17
(1981)

(55) LEGER, A., MONEY, K.E., LANDOLT, J.P.,
CHEUNG, B.S., RODDEN, B.E.
Motion sickness caused by rotations about
earth-horizontal and earth-vertical axes
J. Appl. Physiol. 50: 469-477 (1981)

(56) LEVY, R.A., JONES, D.R., CARLSON, E.H.
Biofeedback rehabilitation of airsick aircrew
Aviat. Space Environ. Med. 52: 118-121 (1981)

(57) LIEVEN, TH., VON
Symptomgenese und Therapie der Reisekrankheit
Münch. Med. Wochenschr. 43: 1955-1959 (1970)

(58) LUCKE, C., MÜHLEN, A., VON ZUR
Untersuchungen zur Stimulation der Vasopressin-sekretion bei Gesunden und Patienten mit Diabetes insipidus
Schweiz. med. Wschr. 107: 1097-1100 (1977)

(59) LÜSCHER, E.
Experimentalphysik I, Bd. 111
Mannheim, Wien, Zürich
Bibliograph. Institut 197-199 (1981)

(60) MALVIN, R.L.
Possible role of the renin-angiotensin system in the regulation of antidiuretic hormone secretion
Federation Proc. 30: 1383-1386 (1971)

(61) MILLER, E.F., GRAYBIEL, A.
A provocative test for grading susceptibility to motion sickness yielding a single numerical score
Acta otolaryng. Suppl. 274 (1970)

(62) MILLER, E.F., GRAYBIEL, A.
Semicircular canals as a primary etiological factor in motion sickness
Aerospace Med. 43: 1065-1074 (1972)

(63) MILLER II., E.F., GRAYBIEL, A.
Experiment M - 131 - Human vestibular function
Aerospace Med. 44: 593-608 (1973)

(64) MÖHRING, J.
Ferring Workshop on the radioimmunoassay of vasopressin
Endokrinologie Information
2. Jahrgang, Heft 6: 201-210 (1978)

(65) MÖHRING, J., BÖHLEN, P., SHOUN, J.
Comparison of radioimmunoassay, chemical assay (HPLC) and bioassay for arginine vasopressin in synthetic standards and posterior pituitary tissue
Acta Endocrinol. 99: 371-378 (1982)

(66) MONEY, K.E.
Motion sickness
Physiol. Rev. 50: 1-39 (1970)

(67) MONEY, K.E., CHEUNG, B.S.
Another function of the inner ear:
Facilitation of the emetic response to poisons
Aviat. Space Environ Med. 54: 208-211 (1983)

(68) MOORE, W.W.
Antidiuretic hormone levels in normal subjects
Federation Proc. 30: 1387-1394 (1971)

(69) NOEL, G.L., DIMOND, R.C., EARLL, J.N., FRANTZ, A.G.
Prolactin, thyrotropin and growth hormone release during stress associated with parachute jumping
Aviat. Space Environ. Med. 47: 543-547 (1976)

(70) NOEL, G.L., SUH, H.K., STONE, J.G., FRANTZ, A.G.
Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 840-851 (1972)

(71) OPSTAD, P.K., AAKVAAG, A., ROGNUM, T.O.
Altered hormonal response to short term bicycle exercise in young men after prolonged physical strain, caloric deficit and sleep deprivation
Eur. J. Appl. Physiol. 45: 51-62 (1980)

(72) PEROUTKA, S.J., SNYDER, S.H.
Antiemetics: Neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic actions
Lancet, 658-659 (1982)

(73) PINTER, E.J.
Metabolic and endocrine changes in aerobatic flight
Aerospace Med. 45: 1159-1163 (1974)

(74) RJOSK, H.K., WERDER, K., VON
Prolaktin
Kurzmonographien Sandoz 26 (1980)

(75) ROBERTSON, C.L., MAHR, E.A., ATHAR, S., SINHA, T.
Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma
J. Clin. Invest. 52: 2340-2352 (1973)

(76) ROGGE, J.D., MOORE, W.W., SEGAR, W.E., FASOLA, A.F.
Effect of + G_z and + G_x acceleration on peripheral venous ADH levels in humans
J. Appl. Physiol. 23: 870-873 (1967)

(77) ROWE, J.W., SHELTON, R.L., HELDERMAN, J.H., VESTAL, R.E., ROBERTSON, G.L.
Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man
Kidney Int. 16: 729-735 (1979)

(78) RYBACK, R.S., RUDD, R.E., MATZ, G.J., JENNINGS, C.L.
Motion sickness in USAF flying personnel
Aerospace Med. 41: 672-677 (1970)

(79) SAUERLAND, T., RESCHKE, M.F., HOMICK, J.L., BAKER, J.T.
A double-blind anti-motion sickness drug study
Preprints, Aerospace Med. Assoc. 296-297 (1979)

(80) SCHUBERT, G.
Die physiologischen Auswirkungen der Coriolisbeschleunigungen bei Flugzeugsteuerung
Z. f. Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde 30: 595-604 (1932)

(81) SCRIBA, P.C., WERDER, K., VON
Hypothalamus und Hypophyse
In: SIEGENTHALER, W.
Klinische Pathophysiologie, 5. Auflage
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 294-329 (1982)

(82) SHAW, J.E., CHANDRASEKARAN, S.K.
Controlled topical delivery of drugs for systemic action
Drug Metab. Rev. 8: 223-233 (1978)

(83) SHILLINGER, G.L.Jr., BAUMGARTEN, R.J. VON, BALDRIGHI, G.
The gravity reference response, the rotation sensation, and other illusory sensations experienced in aircraft and space flight
Space Life Sciences 4: 368-390 (1973)

(84) SHIMAMOTO, K., MURASE, T., YAMAJI, T.
A heterologous radioimmunoassay for arginine vasopressin
J. Lab. Clin. Med. 87: 338-344 (1976)

(85) SKOWSKY, W.R., ROSENBLOOM, A.A., FISHER, D.A.
Radioimmunoassay measurement of arginine vasopressin in serum:
Development and application
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 278-287 (1974)

(86) SOFRONIEW, M.V., MADLER, M., MÜLLER, O.A., SCRIBA, P.C.
A method for the consistent production of high quality antisera to small peptide hormones
Fresenius Z. Anal. Chem. 290: 163 (1978)

(87) SOKOLOWSKI, G., WOOD, W.G.
Radioimmunoassay in Theorie und Praxis
Ein Laborbuch für Anfänger und Fortgeschrittene, 1. Auflage
Konstanz, Schnetztor-Verlag (1981)

(88) STALLA, G.
Optimierung der radioimmunologischen Bestimmungsmethoden von Cortisol und Calcitonin
Inaugural-Dissertation
Ludwig Maximilians-Universität München (1980)

(89) STEBBINS, P.L.
New therapy of motion sickness
Aerospace Med. 37: 186 (1966)

(90) STITES, D.P.
Clinical laboratory methods for detection of antigens and antibodies
In: Fudenberg, H.H., STITES, D.P., CALDWELL, J.L., WELLS, J.V.
Basic and clinical immunology
Los Altos - California
2nd ed. Lange Medical Publications 358-360 (1978)

(91) STREETEN, D.H.P., MOSES, A.M., MILLER, M.
Disorders of the neurohypophysis
In: HARRISON, T.R., THORN, G.W., ADAMS, R.D., BRAUNWALD, E., ISSELBACHER, K.J., PETERSDORF, R.G.
Principles of Internal Medicine 8th ed. McGraw Hill, Kogakusha Ltd. 492 (1976)

(92) TAYLOR, N.B.G., HUNTER, J., JOHNSON, W.H.
Antidiuresis as a measurement of laboratory induced motion sickness
Can. J. Biochem. Physiol. 35: 1017-1027 (1957)

(93) TENG, L. et al.
Metoclopramid metabolism and determination by high pressure liquid chromatography
J. Pharm. Sci. 66: 1615 (1977)

(94) ÜBERLA, K.
Biomathematik
Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München 29-32, 92-100 (1976)

(95) UHLICH, E., WEBER, P., GRÖSCHEL-STEWERT, U., RÖSCHLAU, T.
Radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma
Hormon Metab. Res. 7: 501-507 (1975)

(96) UHLICH, E.
Beziehung zwischen dem Sekretionsmuster der Neurohypophyse und der durch vestibuläre Reize ausgelösten Bewegungskrankheit
Dokumentationszentrum der Bundeswehr (1979)

(97) ULBRECHT, G.
Lage- und Bewegungssinn
Beschleunigung
In: REBENTISCH, E. (Ed)
Wehrmedizin 1. Auflage
München, Wien, Baltimore
Urban & Schwarzenberg, 31-36, 68-69 (1980)

(98) ULMER, H.
Arbeitsphysiologie, Umweltphysiologie
In: SCHMIDT, TH., THEWS, G.
Physiologie des Menschen
29. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York
Springer Verlag, 556 (1977)

(99) USACEV, W.W.
Physiologische Reaktionen bei der Luftkrankheit
Voenno - medicinskij zurnal 8: 56-61 (1973)
(Übersetzung aus dem Russischen)

(100) WAGNER, H., MAIER, V., FRANZ, H.E.
Improved method and its clinical application of a radioimmunoassay of arginine vasopressin in human serum
Horm. Metab. Res. 9: 223-227 (1977)

(101) WEIDLER, B., BORMANN, B., VON, LENNARTH, H., DENNHARDT, R., HEMPELMANN, G.
Plasma-ADH-Spiegel als perioperativer Streß-parameter
Anästh. Intensivther., Notfallmed. 16: 315-323 (1981)

(102) WEISS, L., LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E.,
Hormone
In: HARPER, LÖFFLER, PETRIDES, WEISS, Ed.
Physiologische Chemie, 1. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York
Springer Verlag, 650-659 (1975)

(103) WERDER, K., VON, DESALM, C., GALLENBERGER, S., GOTTSMANN, M., SCRIBA, P.C.
Radioimmunological behaviour of endogenous and exogenous human growth hormone
Radioimmunoassay and related procedures in Medicine,
International Atomic Energy Agency,
Vienna, 1 (1974)

(104) WERDER, K., VON, EVERSMANN, TH., RJOSK, H.K., FAHLBUSCH, R.
Treatment of hyperprolactinemia
In: GANONG, W.F., MARTINI, L.
Frontiers in Neuroendocrinology
New York, Raven Press. 7: 123 (1982)

(105) WERDER, K., VON, FELIXBERGER, F., GOTTSMANN, M., KERNER, W., GLÖCKNER, B.
An homologous human prolactin (hPRL) radioimmunoassay with an antibody against "little" hPRL
Radioimmunoassay and related procedures in Medicine,
International Atomic Energy Agency,
Vienna, 1 (1977)

(106) WERDER, K., VON, RJOSK, H.K.
PRL: Aktueller Wissensstand
Monatskurse für die ärztl. Fortbildung 23: 763 (1975)

(107) WITZLEB, E.
Funktionen des Gefäßsystems
In: SCHMIDT, TH., THEWS, G.
Physiologie des Menschen, 29. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York
Springer Verlag, 425-435 (1977)

(108) WOOD, CH.D., GRAYBIEL, A.
Evaluation of sixteen anti-motion sickness drugs under controlled laboratory conditions
Aerospace Med. 39: 1341-1344 (1968)

(109) WOOD, CH.D., GRAYBIEL, A.
Commentary
A theory of motion sickness based on pharmacological reactions
Clin. Pharmacol. and Therap. 11: 621-629 (1970)

(110) WOOD, CH.D., GRAYBIEL, A., KENNEDY, R.S.
Comparison of effectiveness of some anti-motion sickness drugs using recommended and larger than recommended doses as tested in the slow rotation room
Aerospace Med. 37: 259-262 (1966)

(111) WOOD, CH.D., GRAYBIEL, A., McDONOUGH, R.
Human centrifuge studies on the relative effectiveness of some antimotion sickness drugs
Aerospace Med. 37: 187-190 (1966)

(112) WOOD, CH.D., KENNEDY, R.E., GRAYBIEL, A., TRUMBULL, R., WHERRY, R.J.
Clinical effectiveness of anti-motion-sickness drugs
JAMA 198: 133-136 (1966)

(113) WOOD, CH.D., MANNO, J., REDETZKI, H.M., WOOD, M.J., MANNO, B., VEKOVIUS, W.A.
Side effects of antimotion sickness medications
Preprints, Aerospace Med. Assoc. 84 (1983)

(114) YALOW, R.S., VARSANO-AHARON, N., ECHEMENDIA, E., BERSON, S.A.
HGH und ACTH secretory responses to stress
Horm. Metab. Res. 1: 3-8 (1969)

Lebenslauf

Ich wurde am 23.04.58 in Straubing/Niederbayern als erster von zwei Söhnen des Bundesbankoberamtsrates Gerhard Krammling und seiner Frau Anneliese Krammling, geb. Schlicht, geboren.
Die Volksschule besuchte ich in Kulmbach und München, und von 1968 - 1977 das Albert-Einstein-Gymnasium in München, das ich mit dem Erreichen der Allgemeinen Hochschulreife verließ. Aufgrund meiner Leistungen hatte ich Anspruch auf das Bayerische Begabtenstipendium.

Seit November 1977 studiere ich Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Die ärztliche Vorprüfung habe ich 1979, den 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1980 und den 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1982 in München abgelegt. Den 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung und damit die gesamte ärztliche Prüfung habe ich am 03.11.83 bestanden.

Seit 1979 arbeite ich unter der Leitung von Herrn Oberfeldarzt PD Dr. W. von Restorff (Flugmedizinisches Institut der Luftwaffe, Fürstenfeldbruck, und Physiologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität) an meiner Inauguraldissertation über "Endokrine Reaktionen auf Kinetose mit und ohne Therapie" in den Laboratorien für klinische Chemie und Endokrinologie der Medizinischen Klinik Innenstadt, Ziemssenstraße der Ludwig-Maximilians-Universität bei Herrn Prof. Dr. K. von Werder.